

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE 637^{N°}

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

AMAZAN Jean, Michel, Alexandre

né le 9 novembre 1928 à FORT DE FRANCE (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le

LA MALADIE HÉMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NÉ
PAR INCOMPATIBILITÉ FŒTO-MATERNELLE A.B.O

Président : Mr J. VARANGOT, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : A M A Z A N

Prénoms Jean, Michel, Alexandre

Date de soutenance :

N° d'ordre :



AMAZAN Jean, Michel, Alexandre
LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOU-
VEAU-NE PAR INCOMPATIBILITE
FOETO-MATERNELLE A.B.O.

Paris Dact. In quart 113 pages.

Thèse Méd. Paris 1959

N°

Ed. A.G.E.M.P. 1959

AMAZAN Jean, Michel, Alexandre
LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOU-
VEAU-NE PAR INCOMPATIBILITE
FOETO-MATERNELLE A.B.O.

Paris Dact. In quart 113 pages.

Thèse Méd. Paris 1959

N°

Ed. A.G.E.M.P. 1959

AMAZAN Jean, Michel, Alexandre
LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOU-
VEAU NE PAR INCOMPATIBILITE
FOETO-MATERNELLE A.B.O.

Paris Dact. In quart. 113 pages

Thèse Médi Paris 1959

N°

Ed. A.G.E.M.P 1959

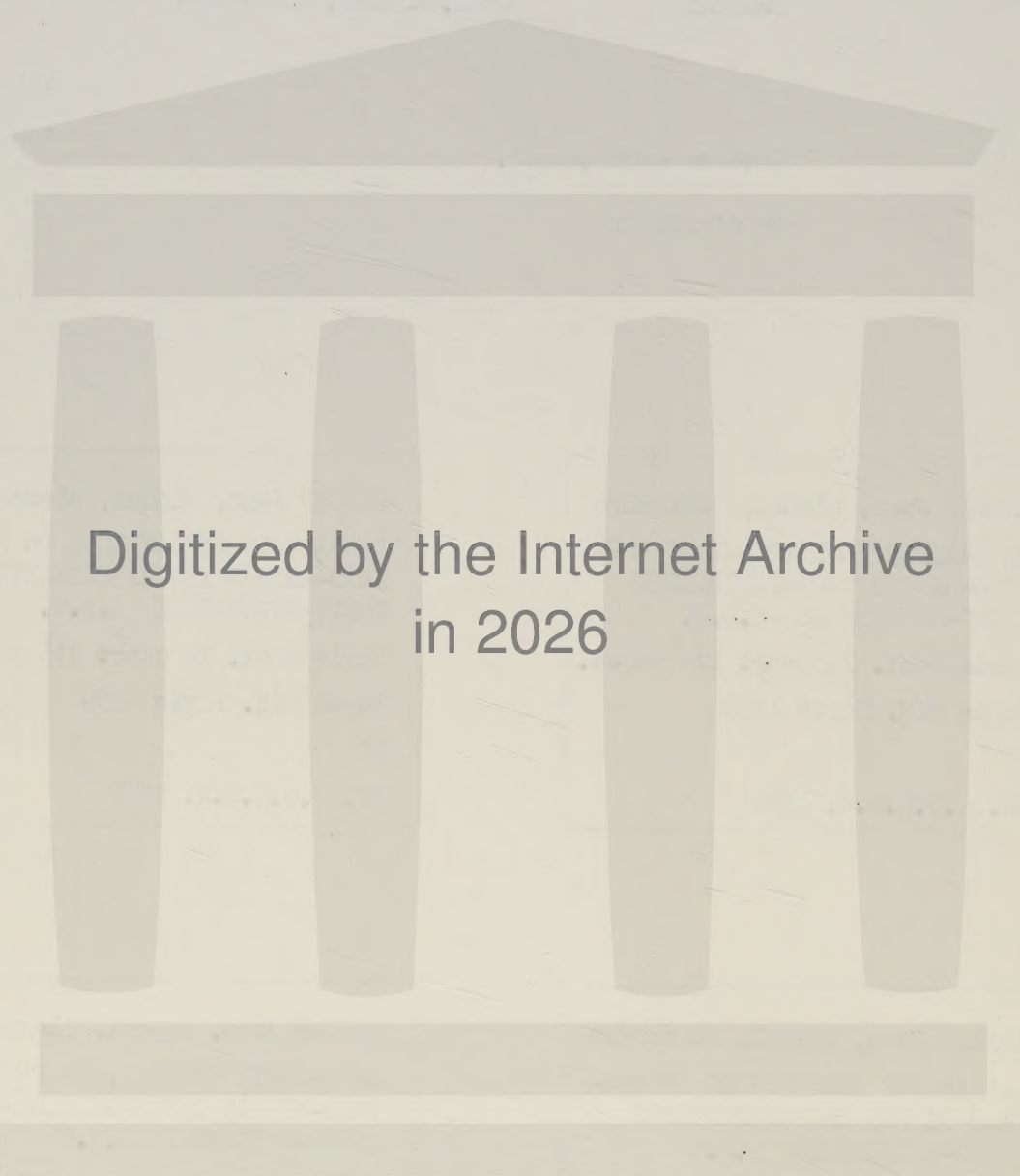
AMAZAN Jean, Michel, Alexandre
LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOU-
VEAU-NE PAR INCOMPATIBILITE
FOETO-MATERNELLE A.B.O.

Paris Dact. In quart. 113 pages

Thèse Méd. Paris 1959

N°

Ed. A.G.E.M.P 1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556008_0014

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

AMAZAN Jean, Michel, Alexandre

né le 9 novembre 1928 à FORT DE FRANCE (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le

LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NE
PAR INCOMPATIBILITE FOETO-MATERNELLE A.B.O

Président : Mr J. VARANGOT, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	Broussais GENNES (L. de)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	St-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	Port-Royal N
	Tarnier VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)	
Parasitologie	GALLIARD (H.)	
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)	
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)	
Pathologie médicale	N . . .	
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)	
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)	
Physiologie	BINET (L.)	
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)	
Physique médicale	DOGNON (A.)	
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)	
Technique chirurgicale	PATEL (J.)	
Thérapeutique	BROUET (G.)	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)		BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.), m. conf.		
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)		GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHTET (G.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)	Pathologie expérimentale	
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Ol.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique			
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		

	MM.		MM.
	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
Pédiatrie-Puériculture . . .	POLONOVSKI (G.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		CERNÉA (P.)
	LEVY (Mlle J), pr. s. ch.	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.), m.c. agr.
Pharmacologie	BOISSIER (J.)		GRELLET (M.)
	LECHAT (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch.		LAMOTTE (M.)
	DEJOURS (P.)	Urologie	QUENU (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
Clinique chirurgicale	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)		DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique .	OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)		
	HAGURNEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique oto-rhino-laryngo-	
	BOUDIN (G.)	logique	MADURO (R.)
	CONTE (M.)	Clinique pédiatrique et pué-	
Clinique médicale	DOMART (A.)	riculture	LAPLANE (R.)
	MILLIEZ (P.)		BARUK (H.)
	PERRAULT (M.)	Clinique psychiatrique . .	
	RAMBERT (P.)		KUSS (R.)
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . . M. LENA (J.)
Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires { M^{me} CONTET (J.), M^{lles} LAURENT (H.),
LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

- A Danièle et Jean-Michel, mes enfants chéris. A ma fille Catherine , in memoriam.
- A ma femme, la fidèle compagne des jours d'épreuve et des jours heureux.
- A ma Mère et mon Père , à l'affection desquels je dois tant.
- A mes grands-parents.
- A mon frère Henri , sa femme , ses enfants .
- A mes frères et soeurs.
- A mes tantes.
- A tous les miens.
- A mes beaux-parents , mes belles-soeurs ; A léo.
- Aux Sages-femmes de la Maternité de Port-Royal.

- A Monsieur le Professeur Jacques VARANGOT
 - Chevalier de la Légion d'Honneur,
 - Professeur à la Faculté de Paris,
 - Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux,
 - Chef du Service de la Maternité de Port Royal.

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de
cette Thèse et autorisé à travailler dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean CHABRUN
Pédiâtre
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

dont j'ai pu apprécier la sollicitude en maintes
circonstances.

Il m' a inspiré le sujet de cette thèse et guidé
de ses conseils;

Je le prie de croire à ma dévouée gratitude.

I N T R O D U C T I O N

==:==:==:==:==:==:==

Quatre affections décrites au début de ce siècle :

- l'ictère nucléaire de SCHMORL,
- l'ictère grave familial du nouveau-né, de PFANNENSTIEL,
- l'anasarque foeto-placentaire de SCHRIDDE
- et l'anémie érythroblastique du nouveau-né, de ECKLIN.

ont été ensuite groupées après les travaux de VON GIERKE, PLAUT, PEHU, de LANGE, sur deux caractères communs : érythroblastose sanguine et viscérale, et survenue successive dans les mêmes familles.

Puis OTTENBERG et Ruth DARROW en pressentirent l'étiologie : iso-immunisation de la mère par son foetus, à cause de leur apparition après le premier-né et de l'aggravation habituellement observée aux grossesses successives.

La découverte du facteur Rh par LANDSTEINER et WIENER puis les travaux de LEVINE vinrent confirmer cette hypothèse.

Par la suite, il fut établi que des antigènes autres que le facteur Rh Standard peuvent causer une iso-immunisation maternelle, notamment les facteurs A et B.

C'est de cette iso-immunisation à l'intérieur des quatre grands groupes sanguins que nous parlerons ici.

Le plan adopté a été celui-ci :

- I) Pathogénie
- II) Observations
- III) Etude clinique
- IV) Diagnostic
- V) Thérapeutique
- VI) Conclusions.

Nom du Groupe Sanguin	ANTIGENE GLOBULAIRE (Agglutinogène)	ANTICORPS SERIQUE (Agglutinine)
A -----	A -----	anti-B (β)
B -----	B -----	anti-A (α)
A B -----	A + B -----	néant
O (Zéro) -----	néant -----	Anti-A + Anti-B

Ces agglutinines, qui existent spontanément chez les sujets A, B ou O, sont dites : agglutinines naturelles ou régulières.

Mais il est des agglutinogènes autres que A et B, auxquels ne correspond pas d'agglutinine naturelle chez l'homme. Par exemple, dans le système Rh, un sujet de Groupe Rh- ne possède pas normalement d'anticorps Anti Rh + dans son sérum. Mais, dans certaines circonstances, cet individu Rh- peut s'immuniser contre le facteur Rh+, après introduction de cet antigène dans son organisme; ainsi après des transfusions de sang Rh+, ou dans le cas d'une mère Rh-, porteuse d'un fœtus Rh+. L'agglutinine, ainsi apparue dans le sérum, témoin d'une iso-immunisation du sujet, est dite : immune ou irrégulière.

Une agglutinine immune ne peut se développer que chez un sujet dont les hématies ne contiennent pas l'agglutinogène auquel elle s'oppose.

Comme tous les anticorps, les agglutinines sont des globulines. A l'électrophorèse, elles sont retrouvées dans la fraction III de COHN.

Alors que les antigènes apparaissent pendant la vie intra-utérine, le fœtus n'a pas d'agglutinines propres. Les agglutinines naturelles n'apparaissent dans le sérum que vers l'âge d'un an. Les agglutinines retrouvées parfois dans le plasma d'un nouveau-né seraient des agglutinines maternelles qui ont franchi le placenta.

L'AGGLUTINOGENE

Le Groupe Zéro fut d'abord caractérisé par l'absence d'antigène globulaire, parce que les hématies de ce groupe ne sont pas agglutinées par les sérums des autres groupes. Mais on découvrit par la suite, que les hématies du groupe O portent un antigène auquel ne correspond pas, chez l'homme, d'agglutinine naturelle. Par des injections répétées de sang O à un sujet A, B, ou AB, on peut faire apparaître dans son sérum, une agglutinine immune anti-zéro.

LES SOUS GROUPES de A.

VON DUNGERN et HIRZSFELD ont observé que des sérums de Groupe B, après avoir été neutralisés par certaines hématies du groupe A, pouvaient encore agglutiner d'autres hématies du groupe A. Ils distinguèrent ainsi les sous-groupes A_I (qui comprend environ 80 % des sujets A) et A₂ (20 % des sujets A). En pratique, on n'a pas à tenir compte, pour les

transfusions, des sous-groupes de A. Les agglutinines anti-A_I et anti-A₂ sont rares et habituellement inactives à la température du corps, quand elles existent.

Nous verrons plus loin que tous les enfants du groupe A atteints de maladie hémolytique du nouveau-né, appartiennent au sous groupe A_I.

L'agglutinogène A₂ est faible, et les hématies A₂ sont, de ce fait, parfois confondues avec les globules rouges O.

D'autres sous-groupes de A ont été découverts A₃, A₄, A₅.

Nous n'avons pas à nous en occuper. Ils sont d'ailleurs très rares, et leurs agglutinogènes encore plus faibles que A₂.

LES SUBSTANCES DE GROUPE DANS L'ORGANISME

Les substance A et B ont été retrouvées, à l'état liposoluble, non seulement dans les hématies, mais dans les cellules de presque tous les organes des sujets de groupe sanguin correspondant; et à l'état hydrosoluble dans les liquides de l'organisme.

Chez l'Homme, elles existent notamment dans les sous-maxillaires, le pancréas, le sérum, le lait, la salive,

le sperme.

Les travaux de YAMAKI, SCHIFF et SASAKI ont établi que tous les individus ne sécrètent pas ces substances dans leur salive. Cette propriété a un caractère héréditaire dominant; et l'on distingue ainsi des sujets "secréteurs", porteurs du Gène S, et des individus "non sécréteurs", porteurs du Gène s. Dans le groupe A, 80 % des sujets sont sécréteurs, 20 % non sécréteurs.

Nous verrons plus loin que la plupart des enfants atteints de M.H.N.N. A.B.O. sont sécréteurs.

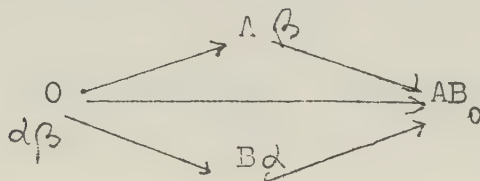
Les substances A et B ont été aussi mises en évidence chez des animaux : ainsi dans l'estomac, la pepsine et le suc gastrique du porc; dans la salive, l'estomac et le suc gastrique du cheval; dans la pepsine du commerce, qui contient de grandes quantités de Substance A.

A partir des cellules animales, ou des liquides organiques, on n'a pas réussi à isoler les antigènes A et B, mais on est parvenu à en extraire des substances solubles purifiées, sans pouvoir antigénique, mais qui, en petite quantité, peuvent neutraliser complètement, et de façon spécifique, l'agglutinine naturelle correspondante. Ce sont les substances de WITEBSKY, dont nous verrons plus loin l'utilisation.

GROUPES SANGUINS ET TRANSFUSIONS

Un individu peut recevoir tout sang dont les agglutinogènes ne correspondent pas à ses propres agglutinines; le risque d'agglutination des hématies du donneur par les anticorps du receveur constitue le danger majeur des transfusions hétérogroupees.

En ce qui concerne le système A.B.O., ce danger est écarté en se conformant au classique schéma d'OTTENBERG, où les flèches vont du "donneur" au "receveur" :



Les sujets du groupe O sont dits "donneurs universels".

Le risque inverse, agglutination des hématies du receveur par les agglutinines du donneur ne joue pas, en général. MOUREAU a montré que les agglutinines naturelles du donneur sont neutralisées par les tissus du receveur dès leur entrée dans l'organisme de celui-ci, par absorption, notamment dans les viscères et les muscles.

Mais il arrive, quoique rarement, que les agglutinines d'un donneur universel puissent donner lieu à des accidents :

- en cas de transfusion abondante;

on prévient alors ces risques par addition au sérum à injecteur, de substances de WITEBSKY, en proportions convenables.

- en cas de transfusion, même minime, du sang d'un "donneur universel dangereux".

ici, les substances de WITEBSKY sont impuissantes, nous verrons pourquoi.

- dans les cas d'iso-immunisation d'une mère O à l'antigène de son fœtus A ou B.

ANTICORPS IMMUNS ANTI-A et ANTI-B.

=====

Les donneurs universels dangereux ont été étudiés notamment par ANDRE, et ses collaborateurs. Dans certains cas, heureusement rarissimes, l'injection de sang O à des sujets A a entraîné des signes cliniques et biologiques d'hémo-lyse, parfois grave, voire mortelle, par destruction des héma-ties du receveur.

Le sang de ces donneurs contenait une aggluti-nine anti-A de titre très élevé. L'un d'eux était une femme de groupe O, ayant eu un enfant de groupe A. Cette agglutinine était très incomplètement neutralisée par l'addition de substance A, et chez les sujets transfusés, on put mettre en évidence, et la fixation de l'agglutinine anti-A sur leurs hématies, et

l'existence d'agglutinine anti-A encore libre, dans leur sérum.

WITEBSKY dénomma cette agglutinine : Agglutinine anti-A immune, vu son analogie avec les agglutinines immunes anti-Rh.

La M.H.N.N. A-B-O n'a pu être bien étudiée que lorsque l'on sut différencier par des techniques de laboratoire, les agglutinines anti-A ou anti-B immunes, des agglutinines naturelles homologues. En effet, le plasma d'une mère de Groupe O ayant eu un enfant de Groupe A, contient parfois une agglutinine immune anti-A, mais il contient toujours les agglutinines naturelles anti-A et anti-B.

CARACTERES DIFFERENTIELS ENTRE ANTICORPS "NATURELS" et "IMMUNS".

- Titre d'agglutinine.

En général, le titre en agglutinine anti-A est plus élevé dans le sang de ces "donneurs universels dangereux" que chez des donneurs universels non dangereux. Mais surtout, le titre de l'agglutinine est très élevé en milieu sérique ou albumineux.

Le titre des anticorps naturels peut être faible; il n'est pas plus élevé quand le sérum qui les contient est dilué avec du sérum humain ou une solution colloïdale, que si ce sérum est dilué dans de l'eau isotonique.

A l'opposé, le titre des anticorps immuns est plus élevé en milieu sérique ou albumineux qu'en milieu salin.

- Neutralisation par les substances de WITEBSKY.

Les agglutinines naturelles sont entièrement neutralisées par l'adjonction du sérum de faibles quantités de substances solubles de groupe; après cette épreuve, le titre d'agglutinine en milieu salin devient nul, tandis que si le sérum contient une agglutinine immune, celle-ci persiste; le sérum n'agglutine plus les hématies correspondantes en milieu salin, mais il les agglutine en milieu sérique ou albumineux.

WITEBSKY a montré que l'anti-corps immun anti-A, non neutralisé par les substances solubles de groupe, est actif vis à vis des globules rouges A_I en milieu sérique, mais inactif vis à vis d'hématies A_2 .

- Optimum thermique

Les agglutinines naturelles anti-A et anti-B sont plus actives à 4° qu'à 37° (bien qu'elles agissent encore à cette température) tandis que les agglutinines immunes sont plus actives à 37° qu'à 4°.

- Action de la chaleur.

Le chauffage à 70° pendant dix minutes, ou 65° pendant une heure, détruit les agglutinines naturelles; il supprime le pouvoir agglutinant du sérum en milieu salin, mais

laisse persister l'anticorps immun, actif en milieu sérique ou albumineux.

- Pouvoir hémolysant

Un sérum fraîchement prélevé et ne contenant que des agglutinines régulières peut, inconstamment, avoir un pouvoir hémolytique assez faible. Cette propriété ne persiste pas quand, après inactivation du complément par chauffage à 56°, on restitue ce complément sous forme de sérum humain frais.

Au contraire, le sérum contenant une agglutinine immune hémolyse in vitro les hématies correspondantes, et cette propriété persiste après inactivation du complément à 56° et restitution du complément.

Le titre de l'hémolysine est presque toujours inférieur à celui de l'agglutinine immune, mais le pouvoir hémolytique des sérums de donneurs dangereux semble constant.

Chez un donneur dangereux, ou une mère d'enfant atteint de M.H. A.B.O., on peut ne trouver que l'agglutinine immune ou l'hémolysine.

En cas d'incompatibilité A.B.O. foeto-maternelle, si le sérum fraîchement prélevé de la mère hémolyse in vitro les hématies de son nouveau-né, c'est là un bon critère de diagnostic de maladie A.B.O.

- Pouvoir opsonisant

Salmon a montré les propriétés opsonisantes in vitro des sérums contenant un anticorps immun, sur les hématies correspondantes. Ce pouvoir opsonisant est parallèle au pouvoir hémolysant, et plus net à 37° qu'à 4°.

- Origine des anticorps naturels et des anticorps immuns

Nous avons vu que les agglutinines naturelles n'apparaissent dans le sérum de l'enfant que vers l'âge d'un an. On ne sait pas au juste le mécanisme de leur élaboration; certains pensent avec LOUREAU, qu'elles sont dues à une immunisation par ingestion d'aliments contenant les agglutinogènes A et B; pour WIENER, elles résultent d'une immunisation inapparente, causée par des bactéries saprophytes contenant des antigènes voisins de A et de B; selon LANDSTEINER et WURMSER, elles sont indépendantes de toute immunisation et sont d'origine héréditaire, génétique.

L'injection à un individu qui possède une agglutinine naturelle, de l'anticorps correspondant, suscite parfois (inconstamment, car il semble exister, chez certains sujets, une aptitude individuelle plus ou moins marquée à s'iso-immuniser) l'apparition d'anticorps immuns dans son sérum.

L'antigène A et les substances antigéniques voisines (FORSSMAN) sont beaucoup plus fréquemment rencontrés

dans la nature que l'antigène B et les antigènes voisins; cela expliquerait pourquoi l'anti-A immun est bien plus souvent en cause que l'anti-B immun. On a remarqué aussi que l'anti-B immun, quand il existe, est en règle moins actif sur les hématies de groupe B, que l'anti-A immun sur des hématies de groupe A, et entraîne rarement des accidents transfusionnels ou néo-nataux.

Les principales causes d'immunisation retrouvées sont :

- l'hétéro-hémothérapie de sang A à un sujet O ou l'injection de plasma A à un sujet O.
- la vaccination par les anatoxines diphtériques et tétanique, dont le milieu de culture contient de la panse de porc, riche en substance A.
- les sérums anti-diphtériques et anti-tétaniques purifiés par action de la pepsine : sur 18 sujets O ayant reçu du sérum anti-tétanique purifié depuis moins d'un an, et étudiés par ANDRE et ses collaborateurs, 14 furent trouvés porteurs d'une agglutinine anti-A.
- certains médicaments injectables, extraits d'estomac de porc ou de cheval notamment, renfermant la substance A.

- certaines bactéries contenant des substances chimiquement voisines de l'antigène A pourraient peut être entraîner l'iso-immunisation.

Parfois aucune des causes actuellement connues d'immunisation n'est retrouvée dans les antécédents d'un "donneur dangereux", et l'on pense qu'il existe sans doute d'autres facteurs, encore inconnus, d'iso-immunisation aux antigènes A et B.

- Fréquence de l'iso-immunisation dans le système A.B.O.

Elle a été étudiée par VAN LOGHEM et REEPMAKER, dont nous reproduisons le tableau suivant, concernant la présence des hémolysines anti-A et anti-B chez différentes catégories d'individus.

(Tableau, page suivante).

	GROUPE ZERO			GROUPE A		GROUPE B	
	Nombre total	Anti A%	Anti B%	Nombre total	Anti B%	Nombre total	Anti A%
1. Donneurs mâles	274	28,8	8	232	3	147	13,6
2. Militaires avant vaccination (± 18 ans)	500	33,4	8,4	500	3,6	500	15,6
3. Militaire après la vaccination (± 28 ans)	500	66,4	10,8	500	4,6	170	34,1
4. Donneurs féminins	82	40	8,6	87	5,7	48	8,3
5. Femmes enceintes	231	47	24,2	180	13,9	45	24,5

Il en résulte que :

- 1 - La présence d'hémolysine anti-A est plus fréquente que celle des hémolysines anti-B chez les sujets O des cinq catégories étudiées.
- 2 - La présence d'hémolysines anti-A est plus fréquente chez les individus O que chez les individus B. De même, les hémolysines anti-B sont plus fréquemment retrouvés chez les sujets O que chez les sujets A.
- 3 - La présence d'hémolysines anti-A est plus fréquente chez les donneurs de sexe féminin que chez les donneurs masculins et les militaires non vaccinés.
- 4 - Le pourcentage d'hémolysine le plus élevé est trouvé chez les femmes enceintes.

ISO-IMMUNISATION MATERNELLE A.B.O. et MALADIE HÉMO-
=====

LYTIQUE DU NOUVEAU-NÉ.
=====

HISTORIQUE.

Depuis que, grâce aux travaux de nombreux auteurs, dont LEVINE et collaborateurs, et Ruth DARROW, la pathogénie de la maladie hémolytique néo-natale par incompatibilité Rh a été élucidée, il a été établi que d'autres antigènes

que le facteur Rh peuvent être en cause.

L'antigène responsable de l'iso-immunisation maternelle est présent chez le fœtus, qui l'a hérité de son père, et manque chez la mère. Dans l'immense majorité des cas de M.H.N.N., il s'agit du facteur Rh Standard ou Antigène D, mais n'importe quel antigène de groupe peut être responsable : autres antigènes du Système RH ou antigènes des autres systèmes (A.B.O.; M-N; P; KELL-CELLANO : etc ...).

Dès 1923, OTTENBERG présentait un rôle possible des antigènes A et B dans la M.H.N.N.

En 1928, POLAYES, étudiant sur une série de 1000 accouchements les sangs du cordon, de la mère, et du fœtus, concluait qu'un échange d'antigènes se produit probablement entre mère et fœtus à travers le placenta. Il avançait que les effets pathologiques de ces échanges devaient être prévenus par quelque "mécanisme protecteur".

En 1941, LEVINE et POLAYES relatent un cas d'anémie hémolytique du nouveau-né, où la mère était du groupe A et l'enfant du groupe B.

HEFFINCK, en 1946, publie un cas d'érythroblastose foetale due à l'agglutinogène B.

HALBRECHT, en 1944, sur une série de 10.000 naissances, avait décrit chez 60 enfants un tableau d'ictère

précoce bénin, qu'il différencia de l'ictère "physiologique" du nouveau-né, et qui fut rattaché à l'iso-immunisation maternelle anti-A ou anti-B.

Les travaux concernant les "donneurs universels dangereux", et les propriétés des agglutinines immunes éclairèrent encore la question. En effet, les accidents transfusionnels, ici, relèvent du même mécanisme immuno-hématologique que la maladie hémolytique du nouveau-né. Parmi les auteurs qui ont étudié ces donneurs dangereux, citons :

ERVIN et collaborateurs;

ANDRE, DREYFUS, SALMON et MALASSENET;

AUBERT, BOORMAN, DODD et collaborateurs;

DAUSSET et VIDAL, etc ...

De nombreux auteurs se sont intéressés à la
M.H.N.N. A.B.O. :

AXTRUP; WIENER; BORRMANN; DODD et MOLLISON;

REEPMAKER et VAN LOGHEM; HIRZSFELD, etc ...

UNIONS COMPATIBLES

Dans 65 % environ des Unions en Europe et aux U.S.A. (chiffres cités par COPELAND, VORYS et ULLERY, PERALTA, RAMOS, en Argentine, donne les mêmes proportions), ou bien les deux conjoints sont du même groupe sanguin, ou bien l'antigène A ou B ou AB est présent chez la mère et absent chez le père, qui est du groupe O.

Ces unions donnent des "grossesses compatibles" : les enfants sont du même groupe que la mère, ou ne possèdent pas d'antigènes correspondant aux agglutinines maternelles. Ces unions ne peuvent donc entraîner de M.H.N.N. A.B.O.

UNIONS INCOMPATIBLES

Dans 35 % des couples, les facteurs A, B, ou AB existent chez le père, pas chez la mère :

Groupe Sanguin du Père	Groupe Sanguin de la Mère
A - - - - -	- - - - - B ou O
B - - - - -	- - - - - A ou O
AB - - - - -	- - - - - O, A ou B

Ces unions peuvent donner des "grossesses incompatibles", où les hématies du fœtus portent un agglutino-gène correspondant à une agglutinine anti-A ou anti-B présente chez la mère, ce qui est une des conditions d'apparition de la M.H. A. B.O.

Mais comme beaucoup de sujets A ou B sont hétérozygotes, c'est à dire de phénotype A ou B pour un génotype OA ou OB, ces unions donneront aussi des grossesses "compatibles".

Les incompatibilités ABO mère-foetus se voient dans environ 20 % des naissances. MOULLEC et LEWI donnent les chiffres suivants pour une série de 1304 accouchements à l'Hôtel-Dieu de Paris :

Combinaisons incompatibles Mère - Enfant	Fréquences Observées sur 100 naissances	
O - A - - - - -	- - 12,73 %	} TOTAL :
O - B - - - - -	- - 1,99 %	
A - B - - - - -	- - 1,76 %	} Soit une grossesse incompati- ble pour 5 naissances
A - AB - - - - -	- - 1,61 %	
B - A - - - - -	- - 1,23 %	
B - AB	1,23 %	

FREQUENCE DE LA M.H.N.N. A.B.O.

- MOLLISON a observé 6 cas en 3 ans; HABERMAN, sur 33.823 naissances, cite 8 maladies A.B.O., soit une pour 4.228 naissances.

- HSIA, en 1953, sur 2.624 naissances, rapporte 19 cas, soit une maladie A.B.O. pour 138 naissances, et 14 cas de maladie Rh.

- COPELAND, VORYS et ULLERY, sur 8.914 naissances survenues entre Juin 1953 et Janvier 1956, relèvent 26 cas de maladie hémolytique A.B.O. (soit environ 3 cas sur mille

naissances), et 55 cas de maladie Rh (environ 6,2 pour mille naissances).

- VAN LOGHEM a dénombré 45 maladies A.B.O. contre 250 maladies Rh, soit une M.H.A.B.O. pour 55 M.H.Rh.

- La fréquence de la M.H.N.N. A.B.O. par rapport à toutes les maladies hémolytiques du nouveau-né, est de 5 à 10 cas sur 100 pour REEPIAKER (1955), de 2 à 3 pour ALLEN et DIAMOND (1957), de 20 pour 100 selon LEVINE.

- HUBINONT a observé, de 1947 à 1953, 162 cas de M.H.N.N. d'étiologies différentes, ainsi réparties :

139 cas d'iso-immunisation anti-D (anti-Rh Standard)

11	- - - - -	anti-A	} = 19 cas M.H.N.N. A.B.O.
8	- - - - -	anti-B	
4	- - - - -	à des facteurs plus rares (sous-groupes de Rh et autres).	

Sur ce total, la maladie A.B.O. représente 12 % de toutes les maladies hémolytiques du nouveau-né.

Ainsi la fréquence de la maladie est difficile à juger et très diversement appréciée selon les auteurs. Elle doit être en tous cas assez élevée si l'on y inclut l'ictère précoce de HALBRECHT. Celui-ci, en 1945, évaluait la fréquence de l'ictère précoce à 1 cas sur 180 naissances, ou 1 cas sur 25 grossesses hétéro-spécifiques.

Il est évident que la maladie hémolytique A. B.O. est de plus en plus fréquemment diagnostiquée, à mesure qu'on la connaît mieux et qu'on découvre des tests de laboratoire plus sensibles et fidèles pour l'affirmer, une fois soupçonnée.

PREDOMINANCE DES MÈRES DU GROUPE O.

La proportion de sujets du groupe O - 97 à 98, - parmi les mères d'enfants atteints de maladie A.B.O., est frappante.

Selon MUNK-ANDERSEN, si tous les enfants nés de grossesses "incompatibles" dans le système A.B.O. couraient le même risque de faire une maladie hémolytique par anti-A ou anti-B, on trouverait environ 69 % de femmes de groupe O parmi les mères des nouveaux-nés atteints; selon MOULLEC et LEWI, on en trouverait 76,6 %.

D'après MOULLEC et LEWI, les groupes des mères et des enfants en cas de grossesses incompatibles, se répartiraient selon le tableau suivant :

Mères	Enfants	Fréquence par rapport à l'ensemble des grossesses incompatibles	
O	A	64,3)	76,6
O	B	12,3)	
A	B	5,2)	12,6
A	AB	7,4)	
B	A	5,2)	10,8
B	AB	5,6)	
Total - -		100,0	

Or LEVINE, réunissant les données de divers auteurs, trouve sur 269 mères d'enfants atteints de M.H. A.B.O. franche ou d'ictère précoce, 265 femmes de groupe O, 5 du groupe B et 1 du groupe A.

REEPMAKER, sur une série de 140 cas de maladie A.B.O., dénombre 140 mères de groupe O, 4 appartenant à un groupe autre.

D'autres auteurs font des constatations analogues (CUTBUSH et COLLABORATEURS, HUBINON et COLLABORATEURS etc ...).

Parmi les quelques mères qui ne sont pas du groupe O, le groupe B est plus fréquent que le groupe A. Il semble que ces mères du groupe A sont toujours du sous-groupe A_2 .

Sur une série de 45 cas de M.H.N.N., LUNK-ANDERSEN trouva 43 mères de groupe 0 et 2 du groupe A; ces dernières étaient du sous-groupe A₂ (qui, nous l'avons vu, se comporte souvent comme le groupe 0). Cela est à rapprocher des constatations de CAZAL qui a trouvé quelques sujets A₂ ou A₂B porteurs d'anti-A immun.

Quant aux enfants atteints, nous avons vu qu'ils sont presque tous du sous-groupe A_I, et les rares autres sont du groupe B, jamais du sous groupe A₂.

Ainsi, de même que les anticorps immuns se rencontrent surtout chez des sujets de groupe 0, de même la maladie A.B.O. survient surtout chez les enfants de mère 0, sans doute pour les mêmes raisons. On a donc été amené à penser que les mère 0 d'enfants atteints étaient déjà, dès avant la grossesse, des "donneuses universelles dangereuses"; la grossesse incompatible jouant un rôle très effacé dans l'iso-immunisation maternelle.

En effet, contrairement à ce qui se passe dans la M.H.N.N. par incompatibilité Rh foeto-maternelle, où les enfants premiers nés ne sont presque jamais atteints et où les accidents foetaux s'aggravent aux grossesses successives, on a constaté que dans la maladie A.B.O. l'enfant atteint est souvent un premier né :

- dans 50 % des cas pour VAN LOGHEM,
- dans 25 % de la série de 75 cas du tableau suivant de BOREAU, DAVID et ANDRE.

Parité de la mère	Nombre de cas observés	Pourcentage
1ère Grossesse	19 - - - - -	25 %
2ème Grossesse	17 - - - - -	22 %
3ème Grossesse	16 - - - - -	21 %
4ème Grossesse	23 - - - - -	32 %
Total	75 cas	

ROLE ANTIGENIQUE DU FOETUS

On admet que l'antigène de groupe du foetus peut franchir le placenta, passer dans l'organisme maternel et y provoquer l'apparition d'anticorps immuns.

ZUELZER, étudiant des sérums maternels au cours de grossesses homo-et hétéro-spécifiques a constaté deux faits :

a) - Pendant la grossesse il n'y a pas de différence significative de nature, ni de titre des anticorps entre les sérums des gestantes des deux groupes. Il n'y a pas d'augmentation du titre des agglutinines au cours des grossesses hétéro-spécifiques. Le foetus "incompatible" ne semble donc pas exercer un rôle antigénique effectif.

b) - C'est dans le post-partum que l'on observe parfois une augmentation, habituellement discrète et passagère, du titre des agglutinines et surtout de l'agglutinine antagoniste de l'antigène de l'enfant. Parfois apparaissent des caractéristiques immunes.

ZUELZER en conclut que la stimulation antigénique a lieu pendant le travail à la faveur du traumatisme de l'accouchement. Le titre d'agglutinines immunes n'augmente que chez les mères dont l'enfant est sécréteur. Le stimulus antigénique foetal serait donc constitué par les substances de groupe solubles, et non par l'antigène globulaire. L'enfant non sécréteur étant incapable d'immuniser la mère parce que :

- ou les hématies du foetus ne peuvent pénétrer dans la circulation maternelle.

- ou bien les hématies A ou B du foetus ont une antigénicité faible.

La première hypothèse est à rejeter, puisqu'il est prouvé qu'il existe des anémies du nouveau-né par hémorragies dans la circulation maternelle. Dans de tels cas, CHOMI et GUNSON, par des épreuves d'agglutination différentielles, ont mis en évidence des hématies foetales dans le sang maternel; CONNOR et SHILLER ont retrouvé de l'hémoglobine de type foetal dans le sang de la mère. CHABRUN, DAVID, ANDRE et COLL.

en ont rapporté un cas prouvé par les techniques de laboratoire. De telles hémorragies pourraient donc se produire, qui, sans être assez abondantes pour anémier l'enfant, pourraient suffire à immuniser la mère. (Mais alors le taux d'agglutinines maternelles augmenterait pendant la grossesse).

La seconde supposition est confirmée, notamment par les travaux de WITEBSKY, qui ont établi que le pouvoir antigénique des hématies foetales est beaucoup plus faible que celui des hématies d'adultes de même groupe. A cause de cette immaturation des antigènes foetaux, ce n'est que dans les mois qui suivent la naissance qu'on peut vérifier que les enfants atteints de maladie hémolytique A.B.O. sont du sous-groupe A₁ (ZUELZER).

Mais plusieurs auteurs ont constaté l'existence de sujets non-sécréteurs parmi les enfants atteints de M.H.N.N. A.B.O.

On peut penser que dans ces cas :

a) - Ou le pouvoir antigénique des hématies foetales était suffisant pour provoquer l'iso-immunisation de la mère.

(Le degré de maturation des antigènes foetaux serait variable d'un enfant à l'autre; on peut se demander avec LEVINE & REEPMAKER, si la maladie A.B.O. ne se déclare que chez

les enfants dont l'antigène A ou B a atteint un degré de maturation voisin de celui des antigènes globulaires de l'adulte).

b) - Ou que ce sont les cellules trophoblastiques du placenta, qui migrant dans la circulation de la mère sont porteuses de l'antigène A ou B (VAN BOLHUIS);

c) - Ou que l'iso-immunisation était pré-existante à la grossesse et résultait soit d'une des causes d'apport antigénique que nous avons vues (vaccinations, etc ...) soit d'une grossesse hétéro-spécifique antérieure ayant donné naissance à un enfant sécrèteur.

PROPRIETES PARTICULIERES AU GROUPE O.

LE "FACTEUR C".

Les sérums de groupe O ne se comportent pas comme un simple mélange d'agglutinines anti-A ou anti-B. L'absorption d'un sérum O par des hématites A fait baisser le titre d'agglutinine anti-A, mais aussi le titre d'agglutinine anti-B, quoique dans des proportions moindres. Réciproquement, l'absorption d'un sérum O par des hématies B fait baisser le titre de l'agglutinine hétérologue. Ce phénomène est retrouvé avec les agglutinines naturelles comme avec les agglutinines immunes d'un sérum O.

Pour WIENER, il existe un facteur C commun aux agglutinogènes A et B :

- L'agglutinoène A contiendrait deux facteurs, A et C
- L'agglutinoène B contiendrait deux facteurs, B et C
- Il y aurait donc un anticorps anti-C, qui ne pourrait exister que dans le groupe O, seul groupe à ne pas posséder le facteur C :

Groupe	Hématies		Anticorps naturels du sérum
	Agglutinoène	Facteur	
A	A	A + C	Anti B
B	B	B + C	Anti A
AB	A + B	A + B+C	Néant
O	néant		Anti-A+Anti-B + Anti-C

Le facteur C jouerait un grand rôle dans l'iso-immunisation. C'est l'anticorps anti-C qui interviendrait dans les agglutinations croisées qu'on vient de voir, et dans la maladie hémolytique l'existence de l'anti-C immun chez les mères de groupe O expliquerait la fréquence (98 %) de celui-ci.

L'hypothèse de WIENER est séduisante, mais reste à prouver.

Pour DODD, les anticorps immuns responsables seraient "cross-reacting", actifs à la fois sur les hématies A & B. Cette double spécificité n'a été vérifiée que dans certains cas.

II - OBSERVATIONS

==::==::==::==

1ère OBSERVATION

Enfant Alain PE... né le 23 Avril 1956, à 8 mois 1/3 (taille 44 Cm, 2.380 Grs).

Mère primipare et primigeste.

Chez cet enfant l'examen clinique était normal le premier jour. Le lendemain on remarquait un léger ictère (note 1/2); les examens hématologiques demandés fournirent les réponses suivantes :

Mère : O, Rh-. Pas d'agglutinines irrégulières.
Présence d'hémolysines.

Enfant : A, Rh- Test de COOMBS négatif.

Hématies : 4.400.000 - Hémoglobine 95 %.

Pas de formes anormales.

L'ictère fonça progressivement jusqu'au 4ème jour (note 3) pour s'effacer ensuite en une semaine.

Pendant toute l'évolution, foie et rate furent de volume normal; il n'y eut pas de signes hémorragiques, ni d'œdème, ni d'anomalie neurologique; la croissance fut satisfaisante.

Le taux de bilirubine monta à plus de 200 mg par litre au 5ème jour et l'ensanguino-transfusion, envisagée, ne fut pas faite, l'état clinique de l'enfant n'inspirant aucune inquiétude. L'évolution dura deux semaines.

Au 13ème jour, les anticorps immuns anti-A décelés chez la mère, vinrent confirmer le diagnostic.

Les numérations globulaires successives oscillèrent autour du chiffre de 4.500.000 hématies, sauf celle du 25ème jour qui montra 3.720.000 globules rouges et 85 % d'hémoglobine. Il n'y eut pas de globules rouges anormaux.

L'enfant fut gardé en observation jusqu'au 29 Mai.

2ème OBSERVATION

=====

Enfant Fr... né le 21 Septembre 1956, à 0 h 05.

Les cotes 1/4 à 5, employées pour apprécier l'intensité de l'ictère, sont très subjective, mais ont constitué d'utiles repères pour en suivre l'allure évolutive.

Mère 3ème pare, 4ème gest. Elle a eu :

- 1°) Une fausse couche spontanée de trois mois;
- 2°) Un enfant né à terme et ictérique le lendemain de sa naissance;
- 3°) Un enfant né à terme, mort et macéré (hématome rétro-placentaire ?)
- 4°) Un garçon né à terme le 21 Septembre 1956, pesant 3.680 g.

Dès la naissance, le cordon paraît jaune, le visage de l'enfant est subictérique. Les prélèvements de sang sont adressés à l'hôpital St Antoine.

L'enfant est examiné à 8 h : bon cri, réactions normales, petit reflet jaune des téguments; cyanose péri-buccale. Foie et rate sont de volume normal. Les réflexes néo-nataux sont présents, sauf la marche.

A 13 heures, on a la réponse de l'Hôpital Saint Antoine :

Mère : O, Rh- . Pas d'agglutinines irrégulières;
présence d'anticorps immuns anti-A. Pas d'hémolysines.

Enfant : A, Rh- . Test de COOMBS négatif.
Hématies 4.300.000

L'ictère reste très discret, atteignant son maximum (1/2) au second jour.

Pendant toute l'évolution, qui dure moins d'une semaine, l'examen est par ailleurs entièrement normal : bon cri, mouvements spontanés actifs, pas d'œdème, pas de signes hémorragiques; foie et rate de volume normal; tonus et réflexes normaux. L'hémogramme fait le 7ème jour montre :

3.750.000 hématies; 85 % d'hémoglobine; pas de formes anormales.

L'enfant fut rendu à la mère le 9ème jour.

(vu la discrétion de l'ictère, on n'eut pas à se préoccuper du taux de bilirubine).

3ème OBSERVATION

Mère Secondipare.

Enfant CRO... née le 18 Décembre 1957 à terme
(3.760 g).

1er Jour : A la naissance, le cordon est jaune, l'enfant sub-ictérique. Le foie, un peu dur, déborde les côtes de trois travers de doigt. La rate déborde d'un travers de doigt. Légère cyanose des extrémités et infiltration succulente des téguments. Pas de signes hémorragiques. Les réflexes néo-nataux sont présents, sauf la marche.

Examens de laboratoire :

- Mère : O, RH+ . Pas d'agglutinines irrégulières.
Présence d'anti-A inconnus et d'hé-
molyssines.
- Enfant : A, RH- . Test de COOMBS direct négatif,
Test de MUNK-ANDERSEN positif.
Hématies 3.900.000 - Hémoglobine
90 %. Hématies nucléées; 14. Taux
de bilirubine à la naissance :
92 mg/litre.

2ème Jour - L'ictère s'est accentué (note 1). Le foie dé-
borde de deux travers de doigt, la rate d'un travers.
L'enfant crie vigoureusement. Les réflexes sont pré-
sents, sauf la marche et le redressement.
Bilirubine à la 25ème heure : 142 mg/litre.
Hématies : 4.060.000 - Hémoglobine 90 %
Hématies nucléées : 4.

3ème Jour. - L'ictère a foncé (note 2 1/2) et a maintenant
une teinte jaune orangée. Foie et rate inchangés. Uri-
nes foncées. Selles méconiales. On remarque les mou-
vements des bras un peu trémulants, la respiration
haletante et superficielle à 92 mouvements par mi-
nutes, le cri aigu. Réflexes présents, sauf la marche
et redressement.
Bilirubine à la 49ème heure : 209 mg/litre
Globules rouges : 3.800.000 - Hématies nucléées : 4;

L'exsanguino-transfusion, apportant 600 cm³ de sang ORh- additionné de substances de WITEBSKY, est pratiquée à la 54^{ème} heure et bien supportée.

4^{ème} Jour. - Bilirubine à la 74^{ème} heure : 150 µg/litre.

L'ictère est toujours noté (2 1/2) mais paraît moins flamboyant, un peu plus vert, un peu plus pâle. L'enfant calme, endormi, a quelques mouvements spontanés. Foie et rate inchangés. Urines claires. Réflexes présents, sauf marche et redressement. Il existe une petite hypertonie aux membres supérieur et inférieur droits. Le cri est un peu moins aigu qu'hier, la respiration normale, il n'y a pas de mouvements anormaux. Hématies : 3.960.000.

Le soir, l'enfant est calme; le regard plafonne par instants.

5^{ème} Jour. - L'ictère a un peu regressé (note 2). Le foie déborde de deux travers de doigt, la rate d'un travers. Les urines sont peu foncées. L'enfant, plus éveillé et plus tonique que la veille, ne plafonne pas. Réflexes néo-nataux présents, sauf la marche.

Les jours suivants, l'ictère s'efface progressivement; il a complètement disparu au 12^{ème} jour. A cette date, il n'y a pas d'anomalie neurologique, tous les réflexes sont présents, foie et rate sont de volume normal.

Pendant toute l'évolution, le nombre des globules rouges a oscillé autour de 4.000.000, le taux d'hémoglobine entre 90 et 95 %.

On rend l'enfant à sa mère le 23ème jour.

4ème OBSERVATION

Mère primipare, ORh +

Enfant Véronique H ... née le 19 Décembre 1957. Poids 2.490 Grs.

1er Jour. - L'enfant est légèrement ictérique dès la naissance, et a des mouvements trémulants. Cyanose péri-buccale et des extrémités. Le foie déborde de deux travers de doigt. Les réflexes sont normaux.

2ème Jour. - Ictère net (note 1); la cyanose persiste; taches de purpura. Le foie déborde de trois travers de doigt, la rate d'un travers et demi. Les réflexes sont normaux. L'enfant crie bien; elle est un peu hypertonique.

Examens de laboratoire :

- Mère ORh+ . Présence d'héolysines et d'anti-A
inutiles.
- Enfant ARh+ . Test de COOMBS direct négatif;
test de MUNK-ANDERSEN positif,

La bilirubinémie était de 72 mg à la
12ème heure.

Globules rouges 4.160.000

Hématies nucléées 15.

2ème Jour. - L'ictère a augmenté d'intensité (note 2) et
a un reflet verdâtre. Bilirubine : 100 mg/litre à la
34ème heure.

Foie débordant de deux travers et demi, rate d'un tra-
vers et demi. L'enfant est deshydratée; le purpura
persiste, surtout au visage. Les urines sont claires,
et les selles moins foncées que du méconium normal. Le
coeur est un peu lent.

Les réflexes sont présents, sauf la marche et le redres-
sement, et l'on observe par instants des bâchonnements
et une attitude en opisthotonos.

L'exsanguino-transfusion est décidée quelque soit le
taux de bilirubinémie, vu l'augmentation de l'ictère,
le purpura, la splénomégalie, la petitesse du poids
de naissance malgré l'approche du terme, et les peti-
tes anomalies neurologiques. Elle est faite à la 40ème
heure (550 Cm³ de sang ORh+, avec substances de Witeb-
sky), et bien supportée.

Le soir, on note cependant des mouvements d'enroulement.

3ème Jour. - L'ictère a un peu régressé (note 1 3/4).

Les urines sont foncées; pas de selles. L'état du foie de la rate, du purpura, est le même que la veille.

Le tonus est normal. Les réflexes s'améliorent : le redressement est ébauché. Il n'y a ni mâchonnement, ni opisthotonos, mais le cri est un peu aigu, et les mouvements parfois un peu trémulants.

L'évolution ultérieure a été assez longue :

- L'ictère pâlit progressivement mais lentement; au 24ème jour les téguments ont encore un petit reflet vert.
- Jusqu'à la sortie de l'enfant, au 27ème jour, le foie reste un peu gros, un peu dur, débordant les côtes de deux travers et demi de doigt; la rate dépasse aussi les côtes de 2 travers.
- Les urines, très foncées au 4ème, 5ème jour, sont encore un peu teintées au vingt quatrième jour. Les selles restent de couleur normale.
- Le purpura pâlit et s'efface en quelques jours.

Jusqu'au 12ème jour, on notera, de façon intermittente, de l'agitation, des mâchonnements, un peu d'opisthotonos, parfois un regard plafonnant et des mouvements d'enroulement; spasme de la glotte le 12ème jour.

Mais les réflexes étant alors normaux et l'évolution paraissant favorable, on refuse de croire à un ictère nucléaire. Une ponction lombaire faite au 12ème jour, ramène un liquide légèrement jaune, s'écoulant normalement, avec 2 éléments et 36 hématies par mm³ et hypoalbuminorachie.

Au 24ème Jour. - Le purpura a disparu. Les réactions spontanées et provoquées sont encore pauvres. Il y a une légère hypotonie, la nuque est molle. Pas de mouvements anormaux sauf un peu de mâchonnement. Il persiste aussi un peu de spasme de la glotte. Les anomalies neurologiques sont donc en régression. Pas d'anémie (4.200.000 hématies).

Cholestérol : 1 g 20 - Bilirubinémie : 20 mg/litre

L'enfant sort le 27ème jour.

5ème OBSERVATION

Mère ORh-, 4ème pare, ayant trois enfants bien portants. La 4ème enfant, Sylvette R... naît le 27 Février 1958, à terme (poids 3.420 Grs).

A la naissance, l'examen est entièrement normal. Dans les 12 premières heures, apparaît un ictère fonçant

rapidement du 1er au second jour et alarmant chez cette enfant de mère ORh-, d'autant plus qu'on sait qu'elle a un frère de groupe A, Rh-. On fait une prise de sang pour la détermination du groupe sanguin.

Au 3ème jour. - Ictère intense; foie débordant de deux travers de doigt, rate non palpable. Comportement, cri, réflexes néo-nataux sont normaux. Il n'y a pas de signes hémorragiques. Pas d'oedème, mais les tégu-ments sont un peu succulents.

Groupe sanguin de l'enfant : A, Rh-

Bilirubinémie à la 63ème heure : 164 mg.

4ème Jour. - La bilirubinémie atteint 180 mg à la 80ème heure. L'ictère est important (note 2), les urines foncées, les selles de couleur normale. Foie et rate sont de volume normal; le foie est un peu dur. L'enfant, le visage un peu figé, le regard un peu fixe, a des mouvements spontanés un peu lents et bâchonne parfois. La tonicité, sensiblement normale à la nuque et aux membres, est peut être un peu augmentée de façon intermittente.

Les réflexes sont présents sauf la marche et le redressement. La préhension est un peu exagérée, avec signe du trapèze.

Conclusion : La bilirubine était hier à un taux limite. Ce matin l'enfant présente quelques petites anomalies neurologiques qui méritent d'être attentivement suivies. Si le taux de bilirubine ne baisse pas et si ces modifications persistent, on demandera une exsanguino-transfusion.

- 15 heures : taux de bilirubine à la 85ème heure : 192 mg; on fait une exsanguino-transfusion de 600 cm³ de sang ORh- avec substances de WITEBSKY. Elle est bien supportée.
- 21 heures : l'ictère semble avoir un peu diminué. Il n'y a pas de mouvements anormaux.

5ème Jour. - L'ictère a diminué (note 1). Le foie et la rate sont de volume normal. La tonicité est normale à la nuque et aux membres. Les réflexes sont présents, sauf marche et redressement. Les mouvements sont moins lents, les réactions provoquées un peu moins pauvres qu'hier.

Bilirubinémie à la 10⁴ème heure : 120 mg.

Globules rouges : 4.480.000. - Hémoglobine : 95 %.

6ème Jour. - Ictère stationnaire (note 1). Enfant un peu plus pâle, un peu endormie. Nuque et membres sont plutôt hypotoniques. Pas de mouvements anormaux.

Bonne prise pondérale. Réflexes : le signe de MORO est à peine ébauché du côté gauche; ni marche, ni redressement. Les autres réflexes sont présents.

Réponses du laboratoire :

Mère ORh- : . Pas d'agglutinines irrégulières; présence d'hémolysines et d'anti-A inconnus.

Enfant ARh- : . Test de MUNK-ANDERSEN positif.
Globules rouges : 3.800.000 Hémoglobine 85 %.

9ème Jour. - L'ictère a complètement disparu. Peau et muqueuses sont un peu pâles, les tissus légèrement succulents. La rate n'est pas perçue. Le foie, un peu dur, déborde de deux travers de doigt et demi. L'enfant est toujours un peu molle, les membres supérieurs plutôt hypotoniques. Les réflexes sont présents sauf la marche.

L'enfant est rendu à la mère.

- Au 13ème jour la numération globulaire montre 4.500.000 globules rouges).

6ème OBSERVATION

=====

Enfant Jérôme R ... né le 21 Février 1958, à terme.

3.730 Grs. Mère primipare, ORh+.

Le premier jour : on ne signale rien d'anormal.

2ème Jour. - Enfant âgé de 26 heures; ictère assez intense (note 1) Cri faible, très enrroué. Le foie débordé de deux travers et demi, la rate d'un travers. Les réflexes sont normaux, la nuque est un peu molle. Les prélèvements de sang de la mère et de l'enfant sont envoyés au laboratoire.

Bilirubinémie à la 38ème heure : 104 mg.

3ème Jour. - L'ictère a foncé (note 2). Emission d'urines colorées et de méconium. Foie et rate inchangés. L'enfant passe par des périodes successives d'agitation et de calme. Aux périodes de calme : le tonus est normal, la nuque souple, les réflexes présents sauf marche et redressement; attitude catatonique des membres inférieurs. Pendant les phases d'agitation, la nuque est rejetée en arrière, les membres hypertoniques.

Au cours de l'examen, on note quelques mâchonnements, et une attitude très brève en opisthotonos.

A la 54ème heure, la bilirubinémie était de 110 mg.
En conclusion : accentuation de l'ictère. Quelques anomalies neurologiques.

4ème Jour. - Ictère de même intensité que la veille (note 2). Les urines sont un peu colorées, les selles normales; le foie déborde toujours de deux travers, la rate affleure le rebord costal.
Examen neurologique normal. Réflexes normaux.
Bilirubinémie à la 76ème heure : 104 mg
Globules rouges : 4.000.000.
Mère : ORh+ . Présence d'anticorps anti-A inconnus.
Enfant : ARh+ . Test de MUNK-ANDERSEN positif.

8ème Jour. - L'ictère régresse rapidement les jours suivants; au 8ème jour, il a complètement disparu. L'enfant boit bien. Sa croissance est correcte. Urines et selles sont de couleur normale. Le foie déborde de deux travers; la rate affleure le rebord costal aux grandes inspirations.
Aucune anomalie neurologique.

10 ème Jour. - Numération : 4.020.000 hématies. Sortie.

7ème OBSERVATION

Mère secondipare (premier enfant bien portant) O Rh+
Enfant : Marie E... née le 28 Mai 1958. Poids 3.600 Grs

Le 1er Jour. - Dès la huitième heure après la naissance on note un subictère du visage et du corps. Le foie débordé les côtes de deux travers de doigt; la rate n'est pas perçue. Il n'y a ni oedème, ni signes hémorragiques. L'examen neurologique est satisfaisant. Vu cet ictère d'apparition précoce, et connaissant le groupe sanguin de la mère : O Rh+, on demande les examens de sang à la recherche d'une incompatibilité A.B.O.

Le 2ème Jour. - Ictère généralisé, de faible intensité, (note 1/2). Emission de méconium de couleur normale et d'urines un peu foncées. Foie et rate inchangés. Il n'y a pas de signes hémorragiques; pas d'oedème, mais succulence des téguments. Les réactions spontanées et provoquées sont satisfaisantes, la tonicité sensiblement normale à la nuque et aux membres.

Les réflexes sont présents, sauf la marche.

Le 3ème jour. - L'ictère a foncé (note 1 1/2), le foie débordé de deux travers et demi. Par ailleurs, même état que la veille.

Examens de laboratoire :

Mère : O Rh+ . Pas d'agglutinines irrégulières.

Présence d'hémolysines et d'anti-A

immuns;

Enfant A Rh+ . Test de COOMBS direct négatif.

Test de MUNK-ANDERSEN positif.

Globules rouges : 4.120.000.

Hémoglobine : 95 % - Bilirubine : 200 mg

L'exsanguino-transfusion est décidée.

Dans l'après midi (17 h 30), l'ictère s'est encore accentué (note 2 1/2); l'enfant a parfois des bâchonnements et un regard plafonnant. Bref rejet de la nuque en arrière pendant le cri, mais pas d'hypertonie vraie.

Exsanguino-transfusion à la 54ème heure : 600 cc de sang O Rh+ avec substance de groupes.

4ème Jour. - L'ictère commence à régresser (note 2). Le foie dépasse le rebord costal de deux travers de doigt; la rate n'est pas perçue. Le méconium est d'aspect normal, les urines presque claires.

L'enfant est un peu fatiguée, un peu hypotonique. Pas de contracture, ni mouvement anormal.

Les réflexes sont présent sauf redressement et marche.

La préhension est faible, presque insignifiante.

La bilitubinémie était de 144 mg à la 67ème heure.

Elle est de 116 mg à la 91ème heure.

5ème Jour. - L'ictère diminue (note 1 3/4), il a des reflets un peu verdâtres. Foie et rate sans changement. Urines colorées. L'enfant est plus éveillé qu'hier et a des mouvements spontanés. La tonicité musculaire est normale. La préhension est plus forte qu'hier. Les réflexes de redressement et de la marche sont toujours absents.

6ème Jour. - Enfant assez éveillée, quoique assez difficile à faire crier. L'ictère a notablement diminué. Foie et rate sont normaux. L'abdomen est légèrement ballonné, gargouillant à la palpation. Tonus et réflexes sont satisfaisants. L'enfant est rendu à la mère.

9ème Jour. - Numération globulaire : 4.300.000 hématies.
Hémoglobine : 95 %

10ème Jour. - Plus d'ictère

8ème OBSERVATION

Mère 3ème pare, 0 Rh+.

Enfant R... fille, née le 2 Août 1958, avant terme :
poids : 2.700 Grs - Taille 47 Cm.

1er Jour. - (le 3 Août 1958) - L'enfant est jaune (note 1); les conjonctives un peu ictériques. Foie et rate sont de volume normal.

Il n'y a ni cyanose, ni signes hémorragiques, ni oedème. Les réflexes néo-nataux sont présents, sauf la succion.

Examen hématologique :

Mère : O Rh+ . Pas d'agglutinines irrégulières.

Pas d'hémolysines. Présence d'anti-A
libres.

Enfant: A Rh+ . Test de COOMBS direct négatif.

Test de MUNK-ANDERSEN positif.

Au cours des 2ème, 3ème et 4ème Jours :

L'ictère fonce progressivement (pour atteindre la note 3 1/2). Le foie dépasse le rebord costal de deux travers de doigt, la rate devient palpable. Il n'y a ni oedème, ni cyanose, ni signes hémorragiques. Les urines sont claires, le méconium d'aspect normal. L'enfant est plutôt hypotonique. Pas de grosse anomalie neurologique.

La bilirubinémie augmente rapidement : 60 mg à la 36ème heure, 96 à la 39ème heure, 140 à la 72ème et 172 mg à la 86 ème heure. Aussi fait-on, à la 90ème heure une exsanguino-transfusion, apportant 550 cc de sang O Rh+, avec substances de groupe.

Elle est bien supportée.

Au 5ème Jour. - L'ictère a diminué (note 3). L'enfant, un peu endormi, n'a pas de mouvements spontanés. Les réactions provoquées sont pauvres. Ni oedème, ni signes hémorragiques. Les urines sont foncées, les selles d'aspect fécal. L'hypotonie persiste; nuque souple.

Le foie déborde les côtes d'un travers de doigt et demi; la rate n'est pas perçue.

Réflexes : succion + . MORO + .

redressement et marche = absents.

ressort absent aux membres supérieurs

+ aux membres supérieurs.

préhension + au membre supérieur droit

absente au membre supérieur gauche

+ aux membres inférieurs.

6ème Jour. - Numération globulaire : 4.600.000 hématies.

Héoglobine : 95 %.

7ème Jour. - L'ictère continue à s'atténuer (note 2).

L'enfant s'éveille un peu : elle a un bon cri, de meilleures réactions provoquées, quelques mouvements spontanés.

Foie et rate sans changement. Emission de selles fécales et d'urines foncées.

La tonicité est sensiblement normale, sauf aux membres

supérieurs qui sont un peu hypotoniques. Tous les réflexes sont présent; préhension forte avec signe du trapèze.

Du 7ème au 13ème Jour. - L'ictère régresse de façon régulière, au 13ème jou. les téguments n'ont plus qu'un petit reflet ictérique et au 14ème jour, la jaunisse a complètement disparu.

Au 18ème Jour. - L'examen est entièrement normal : croissance correcte; ictère complètement disparu; foie débordant d'un travers de doigt et demi; rate non perçue. Tonus et réflexes sont satisfaisants. L'enfant est un peu pâle mais l'hémogramme montre 4.480.000 hématies et 100 % d'hémoglobine.

9ème OBSERVATION

Enfant DU... fille née le 9 Septembre 1958.

La mère âgée de 27 ans est du groupe O, Rhésus négatif, le père du groupe B, Rh positif. La mère a déjà eu quatre accouchements :

- le 1er, normal, à terme, d'un enfant ORh+, sans incident.
- le second, normal, à terme, d'un enfant Orh+. Celui-ci a présenté un ictère.
- le 3ème normal, à terme, d'un enfant ORh+, chez qui a été pratiquée une exsanguino-transfusion.

- le 4ème, au terme de 6 mois, d'un enfant qui mourut 20 minutes après sa naissance.

Le 5ème accouchement, à terme, le 9 Septembre 1958, à 11 heures.

Deux heures après sa naissance, l'enfant présente un léger reflet ictérique sur tout le corps; ce subictère est plus net au visage.

La gaine de l'ombilic est un peu teintée en jaune à sa base.

Les conjonctives sont un peu ictériques.

Pas de signes hémorragiques. Petite cyanose des extrémités.

Pas d'oedèmes, hydratation normale.

Le foie déborde de trois bonstravers de doigt le rebord costal.

Le pôle inférieur de la rate est perçu au palper.

On maintient l'ombilic humide (pour une exsanguino-transfusion éventuelle).

L'enfant a un bon cri, des mouvements spontanés actifs, des réactions provoquées normales. Tonus et réflexes sont normaux.

Dans l'après midi, on a les résultats des examens de sang de l'enfant demandés à la naissance:

Enfant : B, Rh négatif . Test de COOMBS direct négatif.

Le 10 Septembre à 11 heures. L'ictère, qui a foncé

rapidement, atteint la note 2 1/2; il est flamboyant, les muqueuses sont bien colorées.

Bon cri, Pas de signes hémorragiques. Les téguments sont succulents, sans oedème localisé.

Le foie déborde de trois travers de doigt, la rate d'un demi-travers.

Les mouvements spontanés sont pauvres; les mouvements de défense, vifs, légèrement trémulants, avec attitude catatonique par moments. Dans les mouvements passifs on note une hypertonie modérée des quatre membres; par contre le tronc et la nuque sont souples. Les réflexes néo-nataux sont normaux.

En conclusion, il s'agit d'un ictère par iso-immunisation anti-B probable, à surveiller de près en raison de l'hypertonie.

A 16 heures, l'ictère a augmenté; note 3. La bilirubinémie est à 186 µg/litre (29ème heure). Hématies 3.900.000. Hémoglobine 85 %.

L'exsanguino-transfusion est faite à la trentième heure. Le cordon est facilement cathétérisé. On passe 600 Cm³ de sang ORh-, avec substances de groupe, 5 mg de Largactil, 1 gramme de gluconate de calcium. L'intervention est bien supportée.

L'enfant, calme l'après-midi, a quelques mouvements d'enroulement le soir.

Le 11 Septembre. - A la 48ème heure, l'ictère est stationnaire (note 2 1/2). Emission de méconium et d'urines non colorées. Le foie déborde le rebord costal de 2 travers de doigt, la rate d'un demi travers. Même hypertonie des membres que la veille. Nuque souple. Réflexes normaux avec signe du trapèze. Bilirubinémie : 140 mg/litre à la 48ème heure.

Le 12 Septembre. - A la 72ème heure, ictère en régression, note 1 1/2. Petite éruption érythémateuse à éléments punctiformes, post-transfusionnelle. Foie et rate débordent d'un travers de doigt et demi. Les téguments sont moins infiltrés; l'enfant a maigri de plus de 200 g. Il est plus mou, et réagit moins que la veille aux stimulations quoique normalement. La nuque est nettement hypotonique, le tonus des membres normal. Les réflexes sont présents, sauf le second temp du signe de MORO, le redressement et la marche. En conclusion : ictère en régression, foie un peu diminué, disparition de la tendance à l'hypertonie.

Les jours suivants. - L'évolution est rapidement favorable. L'ictère pâlit rapidement; il a complètement disparu le 15 Septembre (7ème jour). Le laboratoire a confirmé le diagnostic : Présence d'hémolysines et

d'anti-B immuns chez la mère. Test de MUNK-ANDERSEN positif chez l'enfant.

Le 16 Septembre. - L'enfant est en bon état et pousse bien. Le foie déborde les fausses côtes de 2 travers et demi de doigt. La rate n'est pas palpable. La numération montre 4.500.000 hématies. Hémoglobine : 95 %.

L'enfant est rendu à la mère le 17.

En CONCLUSION

Ictère assez important par anticorps immuns anti-B, avec quelques anomalies neurologiques. Anécessité une exsanguino-transfusion au second jour. Grâce au traitement l'ictère n'a duré qu'une semaine, l'anémie s'est réparée et les anomalies neurologiques ont rétro-cédé.

10ème OBSERVATION

=====

Enfant Catherine née à terme, le 21 Décembre 1958.
Mère, primipare de 27 ans, ORh positif.
Enfant normale à la naissance.
Jusqu'au 24 Décembre aucune émission de méconium.
Vomissements bilieux à partir du 2ème jour.

24 Décembre. - Abdomen un peu météorisé, sonore au-dessus de l'ombilic, mat au dessous. Une sonde rectale bute sur un obstacle à 5 cm environ de l'anus et ramène des traces de méconium un peu décoloré, et le toucher rectal se heurte à un rétrécissement à environ 4 cm de l'anus.

Transfert au service de Chirurgie des Enfants Assistés.

Là, un cliché abdominal sans préparation montre : une dilatation des anses grêles, supérieures; un petit granité diffus prédominant à la fosse iliaque droite; une image calcifiée se projetant sur le promontoire.

Les signes cliniques et radiographiques font poser le diagnostic de maladie fibro-kystique du pancréas avec atrésie du grêle.

A l'intervention, on ne trouve pas d'obstacle organique; mais le grêle dilaté sauf dans ses dernières anses qui sont plates, et le colon dilaté et rempli de méconium.

25 Décembre. - Ictère intense. Enfant un peu déshydratée.

L'aspiration ramène 10 à 15 cc de liquide gastrique.

L'enfant a des selles méconiales, assez liquides, fréquentes.

Elle urine peu : 30 cc.

26 Décembre : Plusieurs selles méconiales.

27 Décembre : Ictère très intense, flamboyant; urines très foncées. Une selle peu colorée. Reflux gastrique verdâtre.

Ballonnement abdominal. Le toucher rectal retrouve un rétrécissement au-dessus de l'ampoule rectale.

L'ictère persistant, avec selles méconiales depuis 2 jours n'est sûrement ni physiologique, ni rétentionnel, mais probablement hémolytique, dû non à une incompatibilité Rh, car il serait plus intense, mais à une incompatibilité anti-A (La mère est de groupe O, Rh+).

On prélève du sang pour dosage de la bilirubinémie, qui vu l'intensité de l'ictère, doit dépasser 200 mg/litre. Il n'y a pas de signes d'ictère nucléaire, mais l'enfant est hypotonique, un peu figée, avec peu de réactions.

Résultats du laboratoire dans l'après-midi:

Mère ORh +. Enfant AR h + test de COMBS direct négatif

Test de LUNK - ANDERSEN positif.

Bilirubinémie : 412 Mg/litre.

L'exsanguino-transfusion à lieu à 17 h. 30. Elle fait tomber la bilirubinémie à 130 mg/litre.

28 Décembre. - Ictère toujours aussi intense. Température 38° 6.

L'enfant, très déshydratée, a peu uriné, ce qui augmente encore son taux de pigments. On la remet en perfusion. Toujours pas de selles, ballonnement abdominal.

Reflux gastrique important.

A 12 heures : Bilirubinémie = 360 mg/litre,

A 15 h. 30 : seconde exsanguino-transfusion de
600 cc.

29 Décembre. - 2 Heures - Enfant très fatiguée, grisâtre.

Convulsions. Hémorragie à l'aspiration pharyngée.

Coeur rapide et irrégulier. Température = 39°5.

A 3 h. 15 : Grosse hémorragie buccale et nasale. Décès.

En résumé : (Mr DAVID) l'histoire est double :

1°) Digestive : L'intervention a éliminé le diagnostic d'occlusion. Cependant, après une reprise du transit, à nouveau syndrome occlusif. Pas d'explication métabolique possible : ionogrammes sensiblement normaux.

L'autopsie n'a apporté aucune lumière sur ce point.

2°) Sanguine : Développement dans les suites opératoires d'un ictère intense par incompatibilité anti-A (mère ORh+ présence d'hémolysine anti-A et d'anticorps immuns à un taux très élevé.

Enfant ARh+. Test de MUNK-ANDERSEN positif)

Malgré deux exsanguino-transfusions en 24 heures le taux de bilirubine est resté très élevé, ce qui est inhabituel pour une I.H.N.N. anti-A ou généralement : une seule exsanguino-transfusion est suffisante.

Peut-être existait-il également une insuffisance hépatique expliquant l'intensité de l'ictère qui contrastait avec une hémolyse modérée : 4.050.000 hématies avant la première exsanguino-transfusion.

Quelle a été la cause de la mort ?

- 1) Des troubles centraux dûs à un ictère nucléaire :
les deux derniers jours, l'enfant a présenté une hyperthermie vraisemblablement d'origine centrale. Mais on n'a noté aucun des autres signes habituels de l'ictère nucléaire : cri aigu, opisthotonos, troubles oculaires.
- 2) L'enfant est morte dans un tableau de cyanose et de vomissements bilieux et sanglants. Il est probable qu'elle a inhalé ce liquide et que cela a été la cause de la mort : l'autopsie a montré de très grosses lésions pulmonaires bilatérales d'infarctus. Il reste à expliquer l'existence anormale de ces vomissements bilieux en dehors de tout obstacle, fait qui ne se voit pas dans les incompatibilités foeto-maternelles.

11ème OBSERVATION

La petite RU... naît le 23 Décembre 1958 à 8 heures, à terme.

Sa mère est une secundipare de 27 ans, de groupe 0, Rh négatif, qui n'a jamais été transfusée, et dont la première grossesse a été normale. Le premier enfant a toujours été bien portant. La recherche d'agglutinines irrégulières faite chez la mère à la fin de la 2ème gestation, le 19 Décembre 1958, a été négative.

Le 23 Décembre . - Dès la naissance de l'enfant, les prélèvements de sang sont adressés à l'hôpital St Antoine pour recherche d'incompatibilité Rh foeto-maternelle éventuelle.

Six heures après la naissance, l'enfant a légèrement jauni; la gaine du cordon est jaune. Le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt et demi, la palpation perçoit le pôle inférieur de la rate. Il n'y a pas d'œdèmes, pas de signes hémorragiques. Le comportement de l'enfant est normal : bon cri, bonnes réactions spontanées et provoquées, pas de mouvements anormaux.

Les réflexes néo-nataux sont présents, sauf la marche, le tonus normal.

L'enfant est revu dans l'après midi et la soirée.

12ème OBSERVATION

Enfant Marc B... né le 2 Janvier 1959. Terme : 7 mois 1/3. Poids de naissance : 1800 Grs.

Mère primipare.

1er Jour. - Enfant un peu froid; température 35°.

Cyanose du visage et des extrémités. Bosse séro-sanguine avec ecchymose étendue, pariéto-occipitale droite, et un peu d'oedème. Ecchymoses assez étendues des membres supérieurs.

Pas d'ictère. Foie normal; rate non perçue.

Assez bonne réactions provoquées; mouvements des membres inférieurs à peine trémulants. Tonicité normale.

La préhension est franche et rapide, le signe de Moro positif dans son premier temps. Marche et redressement ne sont pas recherchés.

En conclusion, l'impression serait favorable, n'étaient les ecchymoses étendues.

Au 2ème Jour. - Apparaît un ictère. Les examens de sang sont demandés au laboratoire.

Au 4ème Jour. - Ictère intense (note 2), sans gros foie ni grosse rate. Les urines sont peu foncées, les selles normales.

Il existe des oedèmes assez importants des membres inférieurs et de la région pubienne.

L'enfant présente quelques anomalies neurologiques : mouvements un peu trémulants, petites secousses de la main droite, regard un peu plafonnant; il a eu des convulsions peu importantes, la nuit dernière.

La tonicité est normale à la nuque et aux membres.

Réflexes : le signe de MORO n'est qu'ébauché; il n'y a ni redressement, ni marche. Les autres réflexes sont présents.

Bilirubinémie : 155 mg par litre.

Au 5ème Jour. - L'ictère est un peu plus foncé (note 2 1/2) le foie non volumineux, la rate palpable mais non volumineuse.

Les urines sont foncées, les selles normales d'aspect.

Pas de nouvelles crises convulsives

La tonicité est normale à la nuque et aux membres.

Les réflexes de succion, marche et redressement sont absents.

Les ecchymoses sont toujours importantes au crâne; elles commencent à s'effacer aux membres supérieurs.

En fin d'examen, l'enfant présente à nouveau quelques mouvements trémulants; il est un peu crispé, les poings fermés, dans l'attitude du combattant.

Résultat des examens sérologiques :

Mère : O,Rh positif. Pas d'agglutinines irrégulières

Enfant: A,Rh positif. Test de COOMBS direct négatif

Test de MUNK-ANDERSEN positif.

18 heures : Bilirubinémie (prélèvement du 5ème jour
à midi) = 186 mg/litre

Exsanguino-transfusion.

Introduction facile du cathéter par le cordon encore perméable. Technique habituelle.

Quantité de sang : 600 cm³ ORh positif avec substances de Witebsky.

1 g. de gluconate de calcium et 2 mg de Largactil pendant l'intervention. 1 goutte de Largactil à 20 heures.

Le 6ème Jour. - Ictère en légère régression (note 2)

Foie et rate normaux.

Enfant infiltré. Oedème de la paroi abdominale.

Nuque et membres plutôt hypotoniques.

Réflexes : signe de LORO et préhension ébauchés. Pas de succion. Redressement et marche non recherchés.

Au 7ème Jours. - Mouvements spontanés lents et rares, mais pas de véritables mouvements athétoïdes.

Phases d'agitation avec des mouvements saccadés et désordonnés, alternant avec des phases de torpeur. La tonicité est sensiblement normale à la nuque, plutôt faible aux membres.

Réflexes de MORO et de préhension présents.

8ème Jour. - L'enfant ne déjàunit guère.

Foie et rate de volume normal.

Urines pas très foncées, selles normales. Pas de vomissement.

Infiltration toujours importante.

L'enfant, assez endorri, se réveille au cours de l'examen avec un cri assez vigoureux; il est moins tremulant qu'au début, mais rejette souvent la tête en arrière dans son incubateur.

Nuque plutôt molle. Tonicité des membres à peu près normale.

Réflexes : Préhension vive aux pieds et aux mains.

Ressort +

MORO ébauché

Succion ébauchée

Ni redressement ni marche.

Les mouvements anormaux ont disparu. Seuls persistent le rejet de la tête en arrière, l'attitude de boxeur et quelques petites crispations des membres supérieurs.

On fait une ponction lombaire qui ramène un liquide xanthochromique, un peu trouble où le laboratoire trouve : 10 éléments et 336 hématies à la cellule de Nageotte, une albuminorachie normale. La culture sera négative.

La bilirubinémie est à 108 mg/litre sur le prélèvement fait à 13 heures.

Evolution ultérieure : L'ictère s'efface lentement. Au 18ème jour il a complètement disparu. Les quelques anomalies nerveuses signalées au 8ème jour disparaissent en 4 à 5 jours.

Numération du 15ème jour : 4.240.000 hématies, hémoglobine 95 %. Formule blanche normale.

13ème OBSERVATION :

Enfant BEN ... né le 10 Janvier 1959 à 12 h 50 à 8 mois 3 semaines. Poids 5.090 Grs - Taille : 49 Cm.

Mère 5ème pare, de groupe O Rh+.

Les deux premières gestations ont été normalement à terme, la 3ème s'est terminée par une fausse-couche de 2 mois, la 4ème par un accouchement prématuré au terme de 8 mois.

Le lendemain, 11 Janvier. - On remarque un léger ictère (note 1/2). L'enfant est alors âgé de 22 heures. Le foie déborde de deux travers de doigt, la rate n'est pas perçue; l'examen neurologique est normal. En raison de l'ictère précocité et du groupe de la mère, on demande les examens habituels de laboratoire. Réponse :
Enfant : A Rh+ . Test MUNK ANDERSEN très fortement positif.

Présence d'hémolysines chez la mère.

le 12 Janvier. - L'ictère a nettement foncé (note 3). Foie et rate de volume inchangé. On note la présence de pétiéchiés disséminés sur le front et les joues. Pas d'oedème.

A l'examen neurologique, l'enfant, tremulant, est plutôt un peu hypertonique. Les réflexes néo-nataux sont présents, sauf le redressement et la marche.

Vu la précocité, l'intensité et la rapide augmentation de l'ictère, on demande une exsanguino-transfusion.

Bilirubinémie : 204 µg.

- A 14 h 30 (l'enfant est alors âgée de 50 heures).

L'exsanguino-transfusion est pratiquée; on passe 600 cc de sang O Rh+, additionné de substances de WITEBSKY. Elle est bien supportée. L'enfant reçoit en outre :

5 mg de Cortancyl

400.000 unités de Pénicilline

5 mg de Largactil. puis 4 gouttes de Largactil à
intervalles d'une heure.

1 g de Calcium.

- 17 heures. Dans les heures qui suivent l'exsanguino-
transfusion, la cyanose péri-buccale, le teint un peu
gris, de courtes périodes d'apnée font recourir au
masque à oxygène et au solucamphre et ces troubles
disparaissent en quelques heures.

Le 13 Janvier. - L'état de l'ictère, du foie, de la ra-
te, des pétéchies est le même que la veille.

Les urines sont moyennement foncées. L'enfant est un
peu déshydraté, la respiration superficielle. Quel-
ques accès de cyanose de quelques secondes.

L'enfant, moins trébuchant mais plus endormi que la
veille, sans grande réactions spontanées (mais l'E.T.
est récente et il a reçu 9 mg de Largactil) se ré-
veille au cours de l'examen. Le cri et la tonicité
sont normaux. Les réflexes sont présents, sauf re-
dressement et marche.

A cause des petits accès de cyanose on donne une
goutte de digitaline.

A 16 heures, le taux de bilirubine est de 144 mg.

Le 14 Janvier. - L'ictère a un peu diminué. L'enfant, hypotonique, a quelques troubles des réflexes et le regard plafonne de temps en temps.

A 16 heures, le taux de bilirubine est de 126 mg.

Le 15 Janvier. - L'ictère a encore régressé (note 1 1/2)

Foie : 2 travers - Rate : normale.

Enfant légèrement deshydraté, et endormi, sans grandes réactions spontanées, ni provoquées.

Hypotonie, plus marquée aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs.

Ressort tantôt présent, tantôt absent aux coudes, absent aux poignets.

Le signe de MORO est ébauché, la succion normale, la préhension nette aux quatre membres.

Pas de mouvements anormaux.

Les accès de cyanose sont moins fréquents

Au total : ictère en régression. Encore quelques anomalies neurologiques où dominent l'hypotonie et l'adynamie.

Dans le sang : 4.440.000 hématies. Hémoglobine 95%.

Puis l'ictère continue à s'effacer et l'état général à s'améliorer. Le 18 Janvier (9ème jour) l'ictère a disparu, l'examen est entièrement normal. (Signalons qu'il a reçu du Cortancyl à petites doses, 5, puis 3, puis 2 mg par jour, du 12 au 15 Janvier).

14ème OBSERVATION

=====

Enfant MO... Christine, née le 3 Mars 1959, à 19 h.05

8 mois 1/2, pesant 2.720 Grs.

Mère de groupe O, Rh négatif.

L'examen de l'enfant le montre tout à fait normal à la naissance. A la 5ème heure, on note un petit reflet jaune du visage.

Le 4 Mars. - L'impression d'ensemble est favorable, l'en-

fant crie bien, a des mouvements spontanés actifs.

Le peau est rosée, avec un reflet ictérique. Il n'y a ni signes hémorragiques, ni cyanose.

Le foie déborde le grill costal de deux travers de doigt, la rate n'est pas perçue.

Les téguments sont un peu succulents; léger oedème sus-pubien.

Le tonus est normal, la nuque souple, les réflexes présents.

Le 6 Mars. - Ictère assez intense (note 2), avec participation de vasodilatation donnant une teinte orangée.

Aspect endormi de l'enfant, qui tête mal.

Le foie est de volume normal, la rate non perçue, il persiste un peu d'oedème sus-pubien.

L'enfant est un peu hypotonique. Le réflexe de MORO est absent, le grasping incomplet aux membres supérieurs.

On a maintenant le groupe de l'enfant : A, Rh positif, On demande au laboratoire la recherche d'une incompatibilité O - A possible.

La bilirubinémie, sur le prélèvement fait à 11 heures (64ème heure) est de 144 mg/litre.

Le 7 Mars. - Ictère note 2 1/2. Etat stationnaire.

Examen neurologique normal. Bilirubinémie : 180 mg/litre.

L'enfant, revu à plusieurs reprises ce jour, ne présente pas d'anomalie neurologique.

Le 8 Mars. - L'ictère s'est accentué : note 3.

Le foie dépasse les côtes de 2 travers de doigt, la rate n'est pas perçue. Les urines sont claires, les selles un peu verdâtres.

Aucune anomalie neurologique, sauf une légère hypotonie aux examens répétés. La bilirubinémie atteint 192 mg/litre (à la 111ème heure) mais on diffère l'oxsanguino-transfusion en surveillant attentivement l'enfant.

Le 9 et le 10 Mars. - L'ictère est stationnaire : note 3.

L'enfant a quelques vomissements. Les urines sont un peu foncées, les selles normales.

L'état du foie et de la rate est le même que le 8 Mars.

Le tonus redevient normal à la nuque et aux membres.

Les réflexes de redressement, marche et succion sont absents le 9; tous sont présents le 10.

Bilirubinémie : 200 mg le 9 Mars (6ème jour).

176 mg le 10 Mars (7ème jour).

Formule sanguine le 10 Mars : 3.400.000 hématies;

Hemoglobine 75 % - Valeur globulaire : 0,9.

Le 11 Mars. - L'ictère a commencé à regresser : note 2 1/2. Foie et rate sans changement. Enfant un peu endormi sans grandes réactions spontanées. Réflexes normaux.

Le 12 Mars. - L'ictère continue à décroître (note 2).

L'examen clinique est sensiblement normal, il persiste une légère hypotonie.

On a les réponses du laboratoire.

- Absence d'agglutinines irrégulières mais présence d'Anti-A immuns chez la mère;

- Chez l'enfant : Test de COOMBS direct négatif,
Test de MUNK-ANDERSEN positif.

Puis l'ictère continue à pâlir. Il a complètement disparu le 20 Mars; il a duré en tout seize jours. L'examen est alors entièrement normal.

15ème OBSERVATION

=====

Enfant PLO..., garçon, né le 13 Mars 1959, à 20 h 05, au terme de 8 mois, pesant 2.460 Grs.

Mère, 2ème pare, 2ème geste, âgée de 20 ans. Groupe O Rh négatif.

Le 1er enfant est bien portant, rien à signaler dans ses antécédents. On ignore son groupe sanguin.

Le 14 Mars. - On note à l'examen de l'enfant alors âgé de 14 heures un petit reflet ictérique au niveau du visage, le cordon est un peu jaune. Ni cyanose, ni signes hémorragiques. L'enfant, dont les téguments sont succulents dans l'ensemble, présente un léger oedème sus-pubien et un oedème des mains, plus net, gardant le godet d'empreinte.

Le foie déborde de deux travers de doigt. La rate n'est pas perçue.

L'examen neurologique ne révèle aucune anomalie.

Le 15 Mars. - A la 30ème heure l'ictère atteint la note 3/4. Foie et rate inchangés. Persistance des oedèmes.

Examen neurologique normal

Résultat des examens de laboratoire demandés à la naissance :

Mère ORh négatif . Pas d'agglutinines irrégulières.

Enfant ARh positif. Test de COOMBS négatif

. Test de MUNK-ANDERSEN très faiblement positif.

L'évolution ultérieure a été spontanément bénigne, ne nécessitant pas d'exsanguino-transfusion. L'ictère a eu une durée totale de seize jours, avec un maximum d'intensité au 5ème jour (où il atteignit la note 2 1/2), le 18 Mars.

Il n'ya pas eu d'hépto-splénomégalie, pas de signes hémorragiques. Les oedèmes ont disparu en quelques jours.

La bilirubinémie atteignit 168 mg/litre le 17 Mars

155 mg/litre le 18

152 mg/litre le 19

Le comportement, les réactions, les réflexes de l'enfant ont toujours été tout à fait normaux, la croissance satisfaisante.

16ème OBSERVATION

=====

Enfant GU ... Christine, née à terme, le 4 Mai à 1h 40.

La mère est une secondipare de 25 ans, de groupe ORhésus

négatif; le père est de groupe B, Rhésus positif.

Dans les antécédents de celle-ci, on relève :

- à l'âge de 6 ans : tétanos, traité par sérum antitétanique.
- au point de vue obstétrical : 1) une fausse couche spontanée de 2 mois; 2) un accouchement avant-terme d'une fille de 2.710 grs, actuellement bien portante.
- 3) le second accouchement, le 4 Mai 1959.

1er Jour. - L'enfant est entièrement normale à la naissance.

A la 12ème heure, on note un reflet ictérique des téguments

A la 16ème heure, l'ictère atteint la note 3/4 à 1; le cordon est jaune. L'enfant a un bon cri, de bonnes réactions spontanées et provoquées, mais elle a des mouvements un peu tremulants.

Quelques pétéchiies sur le dos.

Le foie déborde d'un traverset demi de doigt lere-bord costal; la rate n'est pas perçue.

Les réflexes sont normaux.

On demande au laboratoire les examens habituels pour la recherche d'une maladie hémolytique du nouveau-né.

2ème Jour. - Ictère : note 1. Par ailleurs, l'état de l'enfant est toujours aussi satisfaisant.

Réponse du laboratoire :

Mère ORh -: . Pas d'agglutinines irrégulières.

Enfant BRh+ : . Test de COOMBS direct négatif.

. Test de MUNK-ANDERSEN positif.

. Bilirubinémie : 52 mg/litre.

- L'évolution est rapide et spontanément bénigne.

L'ictère reste apparemment stationnaire (note 1), jusqu'au 5ème jour, puis s'efface à partir du 6ème; au 8ème jour les téguments ne présentent plus qu'un petit reflet jaune.

Au 9ème jour il n'y a plus d'ictère.

Pendant cette brève maladie, foie et rate ont été de volume normal, les réflexes et le tonus normaux.

Les pétéchiees se sont effacées en quelques jours.

Les mouvements trémulants ne se sont pas renouvelés après le 2ème jour.

La formule sanguine faite au 9ème n'a montré qu'une anémie légère:

3.900.000 hématies, 90 % d'hémoglobine,
pas de formes anormales.

17ème OBSERVATION

Enfant K... Hélène, née (dans une clinique de la région parisienne) le 6 Mai 1959 à 19 h. 20.

Mère secundipare . 1er accouchement normal, à terme
en 1950.

. 2ème accouchement prématuré, le 6
Mai 1959.

Le 6 Mai. - Poche des eaux rompue depuis 48 heures;
enfant ne remuant plus depuis 24 heures. A l'entrée
à la clinique, procidence des deux mains et du cor-
don dans le vagin. Version par manoeuvres internes
après pose de lacs sur les deux bras et le pied
droit. Grande extraction.

Enfant pesant 1.890 Grs, ayant crié aussitôt, pré-
sentant des hématomes des deux poignets, une frac-
ture sans déplacement de l'humérus droit, une frac-
ture avec déplacement de l'humérus gauche, une frac-
ture de la clavicule gauche et un hématome du cou-
de-pied droit.

Le 7 Mai. - L'enfant arrive à 15 h. 45 à la couverie
de Port-Royal. Il présente de larges ecchymoses sur
le visage, les bras et les jambes.
Léger reflet ictérique des téguments, enfant à peine
cyanosé; crie vigoureusement.
Les téguments sont assez infiltrés; au niveau des
ecchymoses des membres ils ont la dureté du bois.
Le foie déborde les côtes de 2 travers de doigt. La
rate est perçue et paraît un peu volumineuse.

L'examen neurologique n'est pas fait, vu l'état de ce nouveau-né.

Le laboratoire, alerté, fournit les résultats de l'examen sérologique le 8 Mai :

Mère ORh - . Pas d'agglutinines irrégulières.

Enfant ARh - . Test de COOMBS direct négatif.

. Test de MUNK-ANDERSEN positif.

Les jours suivants. - L'ictère fonce : note 2 1/2, au 11 Mai, puis reste stationnaire jusqu'au 15 Mai. Puis il régresse légèrement et lentement. La bilirubinémie était à :

76 mg/litre le 9 Mai (3ème jour de l'ictère)

156 Mg/ " " 10 " (4ème jour)

160 mg/ " " 12 " (6ème jour)

Foie, rate, aspect des selles, sont normaux.

Les urines sont à peine foncées.

Formule sanguine du 16 Mai :

3.700.000 hématies. Hémoglobine 75 %. Valeur globulaire : 0,9. 1 Hématie nucléée.

Au 20 Mai. - L'ictère est en voie d'effacement, l'état général aussi bon qu'on peut l'espérer vu l'état de cet enfant à la naissance et sa prématurité.

Le 23 Mai. - Ictère complètement disparu.

18ème OBSERVATION

=====

Enfant SAB..., fille, née le 8 Mai 1959 à 14 h.50, à terme, pesant 3.350 Grs.

La mère a eu : en 1954 un fils, pesant 2.800 g à la naissance (décédé à 4 mois. Coqueluche ?); en 1958 une fausse-couche spontanée de 2 mois; la dernière grossesse a évolué normalement jusqu'au terme, le 8 Mai 1959.

L'examen de l'enfant est entièrement satisfaisant à la naissance. Pas d'ictère.

Le 9 Mai. - apparaît un léger reflet ictérique des téguments. Le foie déborde le rebord costal d'un travers de doigt; la rate n'est pas perçue. Hydratation normale. Pas de signes hémorragiques.

Réflexes néo-nataux normaux.

Le 11 Mai. - L'ictère est intense, verdâtre (note 2).

Foie et rate sans changement. Enfant un peu tremblant. Le sang prélevé à la mère et à l'enfant est adressé à St Antoine pour les examens habituels : On a les résultats l'après-midi (15 h 30).

Mère ORh+

Enfant BRh+ . Test de COOMBS direct négatif.

. Test de MUNK-ANDERSEN positif.

. Bilirubinémie : 184 mg.

A 16 heures : l'ictère paraît avoir encore foncé.

Le foie déborde d'un travers et demi de doigt.

Il y a une légère hypertonie de la nuque, des membres supérieurs et surtout des membres inférieurs.

Les réflexes sont tous présents, le signe du trapèze très accusé.

L'exsanguino-transfusion est faite à la 77ème heure :

Introduction assez facile du Cathéter dans la veine ombilicale. Technique habituelle. Quantité : 550 cc de sang ORh- (on ne disposait pas de sang ORh+) avec substances de Witebsky. L'intervention est bien supportée.

L'enfant reçoit 0 g 80 de gluconate de Calcium et 5 mg de Largactil pendant l'exsanguino-transfusion puis 3 gouttes de Largactil dans les trois heures qui suivent.

Le 12 Mai. - Ictère : note 2. Foie débordant de deux travers de doigt; pôle inférieur de la rate à peine accessible.

Urines normales, claires.

Réflexes présents. Signe du trapèze très accentué.

Nuque plus souple qu'hier. Tonicité des membres normale, un peu forte.

Ni oedèmes ni syndrome hémorragique.

Les 13 et 14 Mai. - L'état de l'enfant s'améliore encore le 14, il ne persiste plus qu'un reflet ictérique. Sur les téguments. Formule sanguine du 14 Mai :

4.400.000 hématies; 95 % d'hémoglobine.

Le 15 Mai.- Ictère complètement effacé.

Signalons que l'enfant a reçu du 12 au 15 Mai, du Cortancyl à la dose de 3 puis 2 mg par jour.

En conclusion, évolution particulièrement bénigne avec le traitement. La maladie clinique n'a duré ici que six jours.

RECAPITULATION des OBSERVATIONS

N°	Sexe enf.	Groupe de la mère	Groupe de l'enfant	Terme	Durée de l'ictère	Parité de la mère	Bilirubine max. observée /litre	Nombre exsang. /Transf.
I	♂	O,Rh-	A,Rh-	8 m. 1/2	15 jours	Primipare	200 mg	0
II	♂	O,Rh-	A,Rh-	A terme	6 "	3ème pare	non fait	0
III	♀	O,Rh+	A,Rh-	" "	11 "	Secondipare	209 mg	0
IV	♀	O,Rh+	A,Rh+	8 mois	25 "	Primipare	100 mg	1
V	♀	O,Rh-	A,Rh+	A terme	8 "	4ème pare	192 mg	1
VI	♂	O,Rh+	A,Rh+	" "	7 "	Primipare	104 mg	0
VII	♀	O,Rh+	A,Rh +	" "	10 "	Secondipare	200 mg	1
VIII	♀	O,Rh+	A,Rh-	8 m.1/2	13 "	3ème pare	172 mg	1
IX	♀	O,Rh-	B,Rh-	A terme	1 semaine	5ème pare	186 mg	1
X	♀	O,Rh+	A,Rh+	A terme	Décès ap. 3 j. mais <u>occlusion intestinale</u>	Primipare	412 mg	2
XI	♀	O,Rh-	A,Rh+	A terme	5 jours	Secondipare	52 mg	0
XII	♂	O,Rh+	A,Rh+	7 m.1/2	17 "	Primipare	186 g	1
XIII	♂	O,Rh+	A,Rh+	A terme	8 "	5ème pare	204 mg	1
XIV	♀	O,Rh-	A,Rh+	8 m.1/2	16 "	Primipare	200 mg	0
XV	♂	O,Rh-	A,Rh+	8 mois	16 "	Secondipare	168 mg	0
XVI	♀	O,Rh-	B,Rh+	A terme	8 "	Secondipare	52 mg	0
XVII	♀	O,Rh-	A,Rh-	7 m.1/2	17 "	Secondipare	160 mg	0
XVIII	♀	O,Rh+	B,Rh+	A terme	6 jours	Secondipare	184 mg	0
18 cas	12 ♀ et 6 ♂	18 mères de groupe O.	15 enf. 3 enf. B.	Ictères plus bref chez les enfants nés à terme		6 Primipares sur 18 mères	Pronostic immédiat bénin avec ou sans E.T. sauf dans le cas X aggravé par l'occlusion et ses conséquences	

III - E T U D E . C L I N I Q U E

=====

L'ICTERE

=====

Le premier signe, et le plus important, de la M.H.N.N. A.B.O. est l'ictère. Il apparaît de façon très précoce, parfois dès les minutes qui suivent la naissance - et l'on observe alors parfois une coloration jaunée du cordon -, le plus souvent au cours des premières vingt quatre heures (dans 70 % des cas sur les 124 M.H.N.N. vues en 1957 par BOREAU, DAVID et ANDRE). Une surveillance insuffisante expliquerait les cas où l'on a observé l'ictère pour la première fois après la 24^{ème} heure.

Cette jaunisse peut être reconnue à son début, au stade de sub-ictère léger, surtout si l'enfant est examiné à la lumière artificielle. Aussi faut-il examiner le nouveau-né matin et soir à la lumière naturelle.

L'ictère commence à la face pour s'étendre rapidement à l'ensemble des téguments; c'est à la face qu'il est le plus intense.

Sa coloration associe l'érythème physiologique du nouveau-né au jaune; aussi l'enfant est-il ici moins franchement jaune que dans la maladie Rh où l'ictère s'associe à la pâleur anémique, mais présente un teint un peu cuivré. En effet, l'anémie est absente ou rare dans la maladie A.B.O.

Il est donc recommandé d'exercer sur la peau une légère et brève pression digitale, qui, en supprimant de façon momentanée l'érythème physiologique, extériorise un ictère encore discret.

Devant un ictère à début si précoce, plutôt qu'à l'ictère "physiologique" du nouveau-né qui ne débute qu'au deuxième ou troisième jour, on pensera à une maladie hémolytique. Ce sera au laboratoire de l'établir, et d'en préciser la nature.

La coloration jaune de la peau fonce vite, d'heure en heure. Elle est à son maximum d'intensité au 3ème - 4ème jour, puis après une phase stationnaire d'un ou deux jours, elle s'efface assez rapidement. L'ictère peut ainsi avoir complètement disparu au 8ème jour. En règle, il ne persiste pas au delà de douze à quinze jours.

Foie et rate sont de volume normal ou discrètement augmenté pendant l'évolution.

Le méconium, puis les selles sont d'aspect normal ce qui élimine un ictère dû à une malformation des voies biliaires.

Les urines, d'abord claires, foncent après les trois premiers jours et tachent les langes : elles contiennent des pigments biliaires et de l'urobilin. Elles reprennent habituellement en trois jours environ une couleur normale.

Le syndrome hémorragique n'existe pas ici, ou se réduit à quelques pétéchies, d'observation rare.

Les téguments sont parfois un peu succulents, mais il n'y a pas d'oedème franc.

L'hémogramme montre une anémie modérée avec taux d'hémoglobine voisin de la normale. L'erythroblastose est faible et inconstante.

L'évolution est suivie par les examens cliniques et biologiques répétés.

Le plus fréquemment, la maladie est bénigne; l'enfant est bien éveillé; comportement, réflexes néo-nataux, tonus musculaire, courbe pondérale sont satisfaisantes.

C'est cette forme que HALBRECHT a décrite sous le nom d'Ictérus Praecox Neonatorum. Il en estime la fréquence à 1 pour 180 naissances.

Signalons que chez le prématuré, l'ictère est plus long à apparaître et a une évolution plus longue que chez l'enfant né à terme.

L'ICTERE GRAVE

Tous les degrés sont possibles entre cette forme et l'ictère grave qui est ici beaucoup plus rare que dans la maladie Rh. Il se manifeste par une coloration jaune intense des téguments, à reflets verdâtres, une anémie marquée, un hypotonie avec adynamie et altération des réflexes, un syndrome hémorragique, une grosse hépato-splénomégalie. Ces signes peuvent se grouper de façon différente.

L'ICTERE NUCLEAIRE

C'est le danger majeur de la maladie A.B.O.. On sait qu'il a été décrit d'abord par ORTH en 1875, puis par SCHMORL en 1903 et rattaché ensuite à la maladie hémolytique du nouveau-né.

Son appellation vient de la constatation à l'autopsie de certains enfants morts de L.H.N.N., d'une coloration jaune des noyaux gris centraux, des noyaux d'origine des nerfs crâniens et de certains îlots du cortex. La topographie de ces lésions se rapproche de celle des lésions d'anoxie.

Cliniquement il se manifeste par :

- Des modifications du tonus musculaire : le premier signe, à rechercher systématiquement, est le rejet de la tête en arrière. Cette attitude est d'abord intermittente, apparaissant

surtout pendant les cris. En l'absence de traitement, elle évolue en un opisthotonos permanent et irréductible, avec hypertonie des muscles extenseurs des membres.

- Des anomalies respiratoires : respiration rapide, irrégulière et superficielle, entrecoupée de pauses.
- Des modifications du cri, qui devient faible, aigu, et gémissant;
- Des mouvements anormaux : tremblements, mouvements athétoïdes des membres, très lents, les membres supérieurs esquissant des gestes d'enroulement, de torsion; mâchonnement; nystagmus; convulsions plus rarement.
- Une altération du comportement : agitation, puis adynamie, l'enfant ne réagissant pas aux excitations. Regard plafonnant. Refus du biberon et parfois vomissements.
- Des troubles de la régulation thermique : hypo- ou hyperthermie.
- Des troubles des réflexes néo-nataux : Signe de MORO, Succion, Ressort, Préhension, Redressement, Marche, dont certains sont affaiblis ou absents, sans prédominance nette pour l'un ou l'autre.

Ce tableau est rarement complet. Il peut évoluer vers une mort rapide par troubles respiratoires ou régresser en huit à quinze jours.

Mais dans les mois ou les années suivantes, on pourra voir s'installer de redoutables séquelles motrices : paralysie spasmodique des membres inférieurs, assez fréquente; psychiques : arriération mentale, langage tardif et demeurant rudimentaire; et sensorielles : surdité surtout.

Ce n'est donc qu'après un recul de plusieurs années qu'on pourra faire un bilan définitif.

La pathogénie de l'ictère nucléaire a été en partie élucidée. On l'observe presque exclusivement dans la maladie hémolytique et les ictères graves du nouveau-né.

MOLLISON et CUTBUSH ont montré que l'ictère nucléaire est en rapport avec la bilirubinémie et que sa survenue est à craindre lorsque celle-ci atteint un niveau critique de 18 milligrammes pour 100 centimètres-cubes.

HALBRECHT, en 1943, donnait comme chiffres moyens de bilirubinémie :

- 0,55 mg/100 cc chez un nouveau-né normal,
- 0,75 mg/100 cc en cas d'ictère physiologique,
- 1,75 mg/100 cc en cas d'ictère précoce bénin.

Tous les auteurs considèrent actuellement, à la suite de HSIA, ALLEN, GELLIS et DIAMOND, que l'ictère nucléaire est rare quand la bilirubinémie est inférieure à 18-20 mg/100 cc et quasi-constant quand elle atteint ou dépasse 30 mg %.

Mais il est probable que la bilirubine n'est pas le seul corps toxique responsable, ou même qu'elle n'est qu'un témoin : ABELSON et BOGGS ont trouvé dans le plasma d'enfants atteints de M.H.N.N. d'autres dérivés de l'hémoglobine qui pourraient être responsables (au moins en partie) de l'ictère nucléaire.

La bilirubine, et peut-être d'autres pigments hématiques, agiraient en inhibant la respiration cellulaire nerveuse. DAY, WATERS et BOWEN ont constaté in vitro une inhibition de la respiration cellulaire du tissu cérébral de rat mis dans une solution de bilirubine. Cette inhibition est beaucoup plus marquée chez le rat nouveau-né que chez le rat adulte.

Nous verrons plus loin la sanction thérapeutique de ces constatations physiopathologiques. Avant qu'on ne connaît bien les signes précurseurs et la pathogénie de l'ictère nucléaire, le diagnostic n'en était souvent posé que rétrospectivement, sur les lésions vues à l'autopsie ou les séquelles tardives.

AUTRES FORMES CLINIQUES

=====

- L'anasarque foeto-placentaire ne semble pas exister ou est exceptionnel dans la maladie A.B.O. BOREAU, DAVID et ANDRE signalent son absence sur une série de 124 cas. Mais pour VAN LOGHEM il se voit dans 9,4 % des cas et GROULADE en aurait vu 9 sur 56 cas.

- Il existe des M.H.N.N. A.B.O. sans traduction clinique, mais biologiquement nettes (ROSENFELD).

- Certains auteurs ont signalé des formes tardives, dont l'existence est sujette à caution:

A) Forme apparaissant au 5ème, 6ème jour, avec anémie importante, et guérissant avec quelques petites transfusions comparable à l'anémie subaigue curable de LELONG et JOSEPH;

B) Forme anémique tardive grave apparaissant après la fin du 2ème mois. Ici il y a eu d'abord un ictère précoce bénin sans anémie, puis retour à la normale en une semaine. Mais vers 2 ou 3 mois on assiste à l'installation d'une anémie intense, avec pâleur, réticulocytose et érythroblastose. Les transfusions amènent la guérison.

WIENER a cité 2 cas d'anémie fixe, arégénérative, en relation avec une sensibilisation anti-A de la mère.

- Citons une forme particulière, rare, l'association chez un même enfant de la M.H.A.B.O. et de la M.H. Rh. GUNSON en rapporte 3 cas, avec les preuves sérologiques de l'action de cette double iso-immunisation maternelle, sur les hématies du fœtus.

- La forme pseudo-obstructive ou syndrome de la bile épaisse, réalise un ictère de type rétentionnel.

IV - D I A G N O S T I C

AVANT LA NAISSANCE ?

Contrairement à ce qui se passe dans l'incompatibilité Rh, le diagnostic est pratiquement impossible avant l'accouchement. Même si toutes les conditions paraissent réalisées pour que l'enfant à naître soit atteint, par exemple :

Mère de groupe O, possédant des agglutinines immunes anti-A,

Père de groupe A_I , sécréteur, et même si le couple a déjà eu un enfant atteint de maladie anti-A, les grossesses ultérieures pourront donner des enfants soit indemnes, soit atteints de maladie anti-A dont on ne peut prévoir la bénignité ou la gravité. Provoquer dans ces conditions un accouchement prématuré serait injustifié.

On ne peut donc encore résoudre ce problème. Même si on le pouvait, ce serait là une recherche onéreuse et dénuée de conséquences pratiques.

APRES LA NAISSANCE

Nous avons vu les éléments du diagnostic clinique de présomption de l'aladie hémolytique de Nouveau-Né. Le laboratoire en fera la preuve, sur l'examen du sang de l'enfant (2cc recueillis par piqûre au talon), et de la mère (10 cc).

Le facteur Rh Standard étant le plus souvent en cause, on y pense d'abord. Mais ici les groupes Rh mère et enfant concordent; s'ils ne concordent pas, le test de COOMBS direct est pratiqué sur les globules rouges de l'enfant. Nous verrons qu'il est le plus souvent négatif.

- Le sang de la mère ne renferme pas d'agglutinines irrégulières du système Rh.
- Les groupes sanguins mère - enfant, s'ils sont incompatibles, et spécialement si l'on a la combinaison mère O - enfant A, rendent probable la H.E.N.N. A.B.O.
- Le sérum maternel renferme des hémolysines et des anticorps immuns (anti-A ou anti-B) nocifs pour les hématies de l'enfant.
- On recherche ensuite la preuve de la fixation des anticorps immuns maternels sur les hématies de l'enfant. On dispose pour cela de diverses techniques : test de COOMBS - ROSENFELD; test de MUNK-ANDERSEN; épreuve d'élution de HABERMAN.

EPREUVES SEROLOGIQUES CHEZ L'ENFANT

=====

- Le test direct de COOMBS, MOURANT et RACE

tend à démontrer la fixation in vivo de l'anticorps en cause sur les hématies de l'enfant.

- 1°) - Les hématies de l'enfant sont lavées 3 fois au sérum physiologique pour les débarrasser de toute trace de sérum, qui contient des globulines.
- 2° - On met en présence, sur lame, une goutte de suspension de ces globules et une goutte de sérum anti-globuline.
- 3° - S'il y a agglutination, c'est que les hématies avaient fixé un anticorps.

En principe le test direct de COOMBS démontre l'atteinte des hématies quel que soit l'anticorps en cause.

En fait ce test est positif dans 99 % des cas de maladie RH, même cliniquement latents, mais négatif ou faiblement positif dans 80 % des cas de maladie A.B.O., peut-être à cause de l'immaturité des antigènes A ou B du fœtus.

On a donc cherché à mettre au point des méthodes plus fidèles.

- Le test de COOMBS direct modifié par ROSENFELD

- 1°) - Les hématies de l'enfant sont lavées 4 fois au sérum physiologique.

2°) - Une goutte de suspension d'hématies est mise en présence avec une goutte de sérum antiglobuline convenablement dilué.

3°) - On centrifuge immédiatement à une vitesse donnée. La lecture est faite immédiatement après.

Ce test est très sensible (parfois trop, pour certains auteurs). Les hématies sont agglutinées dans beaucoup de cas d'incompatibilité foeto-maternelle; mais cette agglutination serait fugace et s'observerait aussi assez fréquemment chez des enfants cliniquement et hématologiquement indemnes.

- Le test de Conglutination de MUNK-ANDERSEN

mis au point en 1956, repose sur le fait que l'agglutination des hématies par un anticorps incomplet est favorisée en milieu colloïdal (on avait d'abord essayé des milieux à l'albumine, à la gomme acacia etc ...)

1°) - Les globules rouges de l'enfant sont mis en suspension à 5 % dans une solution saline à 9 0/00, après avoir été préalablement lavés 3 fois.

2°) - Une goutte de cette suspension est mise en contact sur lame avec une goutte du milieu de MUNK-ANDERSEN, comprenant :

- 5 % de Dextran
- 1,5 % de Chlorure de Sodium
- 25 à 50 % de sérum humain AB.

3°) - On agite lentement la lame d'un mouvement circulaire; la lecture est faite après 10 minutes.

DAVID et INGRAND utilisent couramment ce test. Ils l'ont trouvé positif dans 96 des 100 premiers cas de M.H.N.N. A.B.O. où ils l'ont employé. Selon eux qui en ont une grande expérience ce test est rapide, d'exécution et de lecture facile, et spécifique des anticorps anti-A et anti-B immuns.

LEWI et CLARKE lui dénie une valeur pratique réelle. Pour eux ce test "a une positivité difficile à apprécier... La lenteur de l'agglutination est très gênante et une observation un peu prolongée donnerait des résultats positifs, même en dehors de toute incompatibilité de groupe. L'épreuve peut demeurer négative en présence de maladie hémolytique... Elle se montre souvent très nettement positive en dehors de toute atteinte de l'enfant et mère en l'absence d'anticorps nocifs chez la mère".

- Le test d'élution de HABERMAN.

cherche à mettre en évidence les anticorps incomplets fixés sur les hématies en les détachant par la chaleur.

HABERMAN avait déjà utilisé cette méthode pour l'étude des anticorps anti-Rh; il l'applique à la maladie A.B.O.

- 1°) - Le sang prélevé à l'enfant est centrifugé pour séparer les hématies : un cm³ d'hématies est lavé 4 fois dans du sérum physiologique, puis hémolysé par séjour dans 10 volumes d'eau bi-distillée pendant 30 minutes.
- 2°) On y ajoute 1,1 volume de Cl Na à 9 %; les stromas des hématies précipitent. Ces stromas sont alors lavés 3 fois dans du Cl Na à 9 pour mille, à la température ambiante.
- 3°) - Ils sont repris ensuite dans 1 cm³ de sérum physiologique à 56 ° pendant 10 minutes, puis centrifugés immédiatement à 15.000 tours-minute.
- 4°) - Le liquide surnageant contient l'anticorps élué; en testant avec ce liquide des globules-tests connus, on décèle la nature de l'anticorps; s'il n'y a pas d'agglutination, le liquide peut servir à un test de COOMBS indirect.

Pour LEWI et CLARKE, le test d'élution serait le plus significatif. Mais il est très difficile à bien réaliser et nécessite un personnel spécialisé. Le diagnostic de M.H.N.H. est infirmé par l'absence d'anticorps dans le liquide d'élution; mais la présence d'anticorps ne signifie pas ipso facto que les hématies de l'enfant ont subi une atteinte hémolytique

- La recherche de l'anticorps homologue libre
dans le sang de l'enfant n'a pas de grande valeur. Elle ne permet pas de conclure que les hématies de l'enfant ont été lésées. En effet si dans la plupart des cas, les enfants non atteints, nés de grossesses incompatibles, n'ont pas dans leur sérum d'anticorps antagoniste à leur antigène de groupe, il y a cependant des exceptions nombreuses:

WIENER, ZUELZER et HSIA ont trouvé des anticorps immuns chez des nouveaux-nés cliniquement indemnes. Ces faits s'expliqueraient par l'immaturation antigénique, le faible pouvoir fixateur des hématies fœtales.

EPREUVES SEROLOGIQUES CHEZ LA MERE

=====

- RECHERCHE DES ANTICORPS IMMUNS dans le sérum maternel.

Leur absence écarte le diagnostic de M.H.N.H. A.B.O. de façon absolue. Mais ils peuvent être retrouvés dans le sérum de la mère sans que l'enfant soit touché.

Leur taux n'est pas très significatif; il est très variable même en cas d'atteinte de l'enfant. HSIA et GELLIS, sur 21 cas, ont trouvé des taux allant de 1/16ème à 1/4096ème.

Pour GUNSON, le taux de 1/256ème n'est jamais dépassé si l'enfant n'est pas cliniquement atteint.

Pour HSIA, ce taux critique serait de 1/2024ème.

Donc on ne sait pas de façon certaine s'il y a un taux critique au dessus duquel l'enfant est toujours atteint.

- Recherche des Hémolysines.

Elle a une plus grande valeur. La présence d'une hémolysine maternelle active vis à vis d'hématies iso-groupes à celles de l'enfant, et surtout sur les hématies de l'enfant elles-mêmes est un pilier du diagnostic.

SIGNES HEMATOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT
=====

- L'anémie n'a pas de valeur diagnostique. Elle est le plus souvent discrète, avec un taux d'hémoglobine à 100 % ou voisin de la normale.
- L'érythroblaste est le plus souvent absente. Quand elle existe, elle est beaucoup plus modérée que dans la maladie Rh.
- La réticulocytose est rare. Elle aurait, quand elle est importante, une certaine valeur pronostique.
- L'hyperbilirubinémie. Elle a une énorme importance du point de vue pronostique et thérapeutique. Son taux conditionne la décision de l'exchange-transfusion s'il atteint le chiffre de 180 mg/litre. Nous y reviendrons.

Plusieurs auteurs, dont SHAPIRO, CRAWFORD, GRUMBACH et GASSER, REEPMAKER, ont insisté sur deux signes particuliers à la maladie A.B.O., et qui seraient presque constants :

- La microsphérocytose, mise en évidence à l'examen de l'étalement de sang sur lame. Mais son appréciation quantitative est difficile.
- La fragilité osmotique des globules rouges; elle est nettement augmentée pendant le premier mois de la vie, en cas de maladie A.B.O. patente.

Pour MOLLISON, ce serait là un trait caractéristique de la maladie, dû à l'action des anticorps immuns sur les hématies de l'enfant.

Mais pour LEHI et CLARKE, cette anomalie peut s'observer parfois chez des enfants sains, nés à terme, en dehors de toute incompatibilité de groupe.

EN RESUME

=====

Chez l'enfant présentant un ictère apparu dans les premières heures de la vie, on soupçonne une maladie hémolytique péri-natale. L'étiologie iso-immunisation maternelle par les antigènes du Système A.B.O. est affirmée sur :

- L'incompatibilité entre les groupes de la mère et de l'enfant, qui est un facteur de présomption, surtout si la mère est de groupe 0 et l'enfant 4.
- La présence d'agglutinines immunes ou d'hémolysines, parfois les deux chez la mère.
- La preuve de la fixation de ces anticorps sur les hématies foetales. (Au centre départemental de transfusion de Paris, on utilise le test de LUNK-ANDERSEN, qui paraît donner entière satisfaction.)
- La recherche de la microsphérocytose et de la fragilité osmotique des hématies de l'enfant paraît superflue.
- L'hémogramme et le taux de bilirubinémie ont une grosse valeur, non pas tant diagnostique que pronostique.

V - T H E R A P E U T I Q U E

=====

L'EXSANGUINO - TRANSFUSION

=====

INDICATIONS

=====

"L'incertitude actuelle quant à la possibilité d'accidents foetaux dûs à l'iso-immunisation maternelle anti-A ou anti-B exclut toute interruption prophylactique de la grossesse. Le traitement ne peut être que post-natal : éviter l'ictère nucléaire, cause de mort, ou de graves séquelles psycho-motrices... Il doit donc éviter la montée de la bilirubine à des taux dangereux".
(BOREAU, DAVID, ANDRE).

C'est là le but de l'exsanguino-transfusion qui élimine les déchets d'hémolyse et les anticorps maternels restés libres dans le sérum de l'enfant, et remplace des hamaties destinées à être détruites, par des hématies saines.

La plupart des auteurs partagent cet avis : en effet, une femme ayant déjà eu des enfants atteints de maladie A.B.O. même grave, peut mettre au monde d'autres enfants indemnes, même si

elle est porteuse d'agglutinines immunes à un taux très élevé.

Et même si l'enfant naît touché, l'évolution sera le plus souvent bénigne spontanément.

Signalons cependant que PIGEAUD (de Lyon) préconise l'accouchement prématuré provoqué dans le cas de mères iso-immunisées ayant eu des foetus morts in utero en fin de grossesse ou des nouveaux-nés fragiles; pour lui les procédés mécaniques sont préférables au déclenchement médicamenteux, qui peut retentir sur un foetus déjà supposé fragile. Ces cas sont heureusement rares.

Après la naissance, le principal critère qui décide de l'exsanguino-transfusion immédiate, c'est la bilirubinémie, quand elle atteint le taux critique de 180 mg/litre.

Mais on se base aussi sur le contexte et l'on intervient également si la bilirubinémie, suivie par des dosages quotidiens, voire bi-quotidiens, augmente très rapidement, faisant craindre que, sans traitement, elle atteigne ou dépasse 180 mg/litre avant le 4ème, 5ème jour.

- Si le tableau clinique paraît grave (signes nerveux, anémie très marquée, oedème etc ...) même en l'absence d'une hyperbilirubinémie significative .
- Pour certaines (LEVINE, ROSENFELD) une réticulocytose dépassant 20 à 25 % est aussi une indication.

- L'état de maturité du nouveau-né a son importance: chez un enfant atteint né à terme, la bilirubinémie ne continuera pas, en règle, à augmenter passé le 3ème ou le 4ème jour; et l'on pourra, dans certains cas-limites (comme dans la lèvre de nos observations), rejeter l'intervention même si le taux de 180 à 200 mg de bilirubinémie est atteint vers le 4ème jour, chez un enfant dont l'état clinique est satisfaisant. Mais chez le prématuré, l'ascension du taux de bilirubine peut se poursuivre jusqu'au 8ème jour.

- Quel sang utiliser pour l'exsanguino-transfusion?

- 1°) - Les hématies transfusées doivent être invulnérables aux anticorps maternels, donc de groupe O.
- 2°) - Le sang doit être du même facteur Rh que l'enfant.
- 3°) - Le plasma utilisé ne doit pas contenir d'anticorps nocifs pour les hématies de l'enfant. C'est pourquoi SEIGNEURIN, LICHON, PIGEAUD, ont utilisé du plasma A B additionné de globules O lavés. Mais cette solution demande des manipulations longues au cours desquelles le sang risque d'être pollué. La meilleure attitude est d'employer du sang de donneurs O non dangereux, auquel on ajoute des substances de WITEBSKY pour neutraliser les anticorps naturels.

4°) - Ce sang doit être frais, car alors les hématies transfusées vivent plus longtemps dans la circulation du receveur que des hématies de sang conservé.

HUBINONT avait préconisé l'injection à l'enfant de sang iso-groupe dans l'espoir de capter les anticorps maternels fixés sur les tissus et à l'origine des lésions cytotoxiques. Mais on risque ainsi de provoquer in vivo une héolyse passive et de déterminer l'ictère nucléaire qu'on veut éviter ! Cette thérapeutique illogique et dangereuse n'a pas été retenue.

- Etudes de survie différentielle des hématies
A et B.

BOORMAN et collaborateurs, MOLLISON, ZUELZER ont démontré que les hématies A_1 transfusées à un enfant atteint de M.H.N.N. anti-A étaient plus rapidement détruites que des globules O injectés simultanément. Ils utilisent la numération différentielle d'ASHBY. Plusieurs jours après cette transfusion mixte à parties égales, à un tel enfant, on compte, sur un prélèvement de sang, les globules A_1 (non agglutinés par un sérum anti-O) et les globules O (non agglutinés par un sérum anti A_1). On constate par des numérations répétées que, comme il fallait s'y attendre, les hématies O survivent beaucoup plus longtemps que les hématies A_1 , détruites par les anticorps maternels restés libres dans la circulation de l'enfant.

En outre, le test de COOMBS direct, négatif avant cette transfusion, devient dans les jours qui suivent, fortement positif : cela est dû à la fixation des anticorps anti-A immuns maternels libres, circulant chez l'enfant, sur les hématies A₁ adultes, alors qu'ils ne s'étaient pas fixés sur les hématies immatures de l'enfant.

T E C H N I Q U E S

1) La technique couramment employée par les équipes du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris est la suivante :

Le cathéter de DIAMOND est introduit par la veine ombilicale, dans la veine cave inférieure, soit sur une longueur de 8 à 10 Cm, environ. Pendant les 2 ou 3 premiers jours, on peut cathétériser directement la veine ombilicale. Mais si le cordon est déjà sec, on utilise la méthode de PINKUS qui consiste à introduire le cathéter, après avoir abordé la veine ombilicale dans sa portion intra-péritonéale, par incision sus-ombilicale.

Grâce à une seringue à trois voies, on va ensuite alternativement, aspirer le sang de l'enfant et lui injecter du sang frais (de groupe O, non dangereux, prélevé sur citrate de soude, additionné de substances de WITEBSKY), par petites quantités, 10 cm³ à la fois, lentement.

Pour corriger les perturbations réflexes vasomotrices, on administre à l'enfant du Largactil à petites doses

pendant l'intervention, et dans les heures qui suivent.

Certains auteurs ont critiqué cette méthode. Pour CHAPTAL et coll (de Montpellier) :

- il est difficile d'introduire le cathéter jusqu'à la veine cave et de l'y maintenir;
- la sonde peut léser les parois veineuses (lésions vues à une autopsie);
- exsanguination et transfusion par la même voie donnent des alternatives de dépression et de surpression qui peuvent retentir sur le coeur droit et causer des accidents;
- la méthode de Pinkus comporterait des risques d'éventration et d'infection.

2) - Aussi préconisent-ils Exsanguination et Transfusion simultanées pour maintenir la tension artérielle constants;

- l'exsanguination se fait par une aiguille introduite dans la fontanelle postérieure jusqu'au presseur d'Hérophile. Elle est fixée à la peau du crâne et reliée à une seringue par un tube de nylon.
- La transfusion est faite au même rythme par une ou deux aiguilles enfoncées dans des veines superficielles du crâne.

Pour CHAPTAL et coll, cette technique est simple, ne comporte pas de risques. Ils l'ont employée avec succès Chez 16 sujets, dont plusieurs ont été exsanguino-transfusés plusieurs fois, facilement, par la même voie.

3) On a utilisé aussi la ponction du sinus-longitudinal supérieur. Cette voie exposerait aux variations de pression de la circulation cérébrale et favoriserait l'anoxie et le choc.

4) - Enfin, certains ont cathétérisé la veine saphène interne, poussant la sonde jusqu'à la veine iliaque. Cette technique paraît mal commode.

- Quantité de sang à injecter

Elle est basée sur le tableau ci-après, basé sur les travaux de WALLERSTEIN, WIENER et MEXLER (cités par BESSIS):

Quantité de sang injecté par exsanguino-transfusion				Pourcentage de sang transfusé dans l'organisme de l'enfant
1/2	volume	du	sang de l'enfant	39,4 %
1	"	"	"	63,2 %
1 1/2	"	"	"	77,7 %
2	"	"	"	86,5 %
2 1/2	"	"	"	91,8 %
3	"	"	"	95 %

Le volume de sang de l'enfant étant 1/13 du poids du corps, soit 250 à 300 cc environ.

- BOREAU et DAVID injectent le double de la masse sanguine soit 500 à 600 cc de sang. Cette quantité paraît suffisante et on n'a qu'exceptionnellement à renouveler l'intervention dans la maladie A.B.O., contrairement à la maladie Rh. Sur une série de 26

enfants atteints de maladie A.B.O., il n'ont eu que 1 seul nouveau-né ayant nécessité une seconde E.T., alors que dans une série concomitante de 160 Rh, ils eurent à ensanguiner :

1 seule fois	:	102	enfants
2 fois	:	42	"
3 "	:	12	"
3 "	:	4	"

JOUVENCEAUX, à Lyon, fait des E.T. de 1200 G, soit 4 fois la masse sanguine du nouveau-né.

Pourcentage des enfants atteints ayant nécessité l'intervention.

Pour les différents auteurs, elle est de 30 à 35 %.

R E S U L T A T S

Ils sont en général excellents.

BOREAU et DAVID, JOUVENCEAUX et COLL n'ont pas eu de décès dans leurs séries.

Il n'y a pas, dans les suites, de séquelles nerveuses chez les enfants qui n'étaient pas déjà atteints d'ictère nucléaire avant le traitement.

Les troubles neurologiques au stade de début avant l'intervention, régressent à la suite de celle-ci.

Pour juger des résultats lointains, il faut revoir ces enfants dans les mois et les années suivantes.

La plupart des exsanguino-transfusions pratiquées sont encore trop récentes pour conclure.

Les incidents qui peuvent s'observer sont

- 1) La surcharge circulatoire, qui commande la soustraction rapide de 20 à 50 cc de sang;
- 2) la déplétion sanguine par exsanguination trop rapide. Il faut alors injecter rapidement 10 à 30 cc de sang.
- 3) L'hypocalcémie aiguë, où le sang retiré devient foncé, le teint cyanosé, le pouls filant, la respiration irrégulière, les pulsations cardiaques rapides et faibles. Il faut alors injecter du Calcium.
- 4) Le collapsus cardio-vasculaire qui commande l'arrêt de l'intervention.

AUTRES TRAITEMENTS

=====

Ils sont d'utiles adjuvants, mais ne se substituent pas à l'exsanguino-transfusion.

- On aura intérêt à mettre l'enfant en incubateur, pour mieux surveiller sa température et son oxygénation.

- On luttera contre les infections en n'hésitant pas à administrer des antibiotiques à dose suffisante.
- Les tonicardiaques (Digitaline, Solucamphre)... peuvent être utiles.
- La corticothérapie paraît agir comme cholérétique et favoriser par là l'élimination de la bilirubine et autres déchets d'hémolyse.
- En cas de tendance hémorragique, on préférera la vitamine K liposoluble aux préparations hydrosolubles. GASSER et ALLISON ont montré que la vitamine K sous forme hydrosoluble peut causer des anémies hémolytiques.

L'Allaitement maternel est-il recommandable ?

Le passage des anticorps immuns dans le lait maternel a été démontré. Il est probable, mais non prouvé, qu'ils soient détruits par les sucs digestifs de l'enfant. Certains auteurs ont donc conseillé l'alimentation au lait de nourrice ou au lait maternel préalablement bouilli pendant les deux premières semaines.

VI - C O N C L U S I O N S

=====

- 1) La maladie hémolytique du nouveau né par incompatibilité A.B.O., soupçonnée depuis longtemps n'a pu être bien étudiée que lorsqu'on a su différencier des agglutinines naturelles anti-A et anti-B, les agglutinines immunes correspondantes, responsables. Maintenant qu'on sait la dépister et l'affirmer, par le laboratoire, les cas diagnostiqués sont de plus en plus nombreux.
- 2) On est cependant frappé par la rareté de la maladie, vu la fréquence des grossesses "incompatibles". Cela est dû à un "mécanisme protecteur" complexe, dont le facteur principal paraît être l'immaturité des antigènes chez le fœtus et le nouveau-né.
- 3) Certains caractères différencient la maladie hémolytique du nouveau né par incompatibilité Rh, de la M.H.N.N. par incompatibilité A.B.O. Dans celle-ci, notamment, le premier né est atteint dans 50 % des cas, et l'atteinte des enfants puinés est très inconstante.

- 4) Dans la maladie A.B.O. la mère est, 98 fois sur 100, du groupe O. Le foetus est le plus souvent du groupe A (et alors toujours du sous-groupe A₁), rarement du groupe B. Le foetus atteint est presque toujours du type sécréteur.
- 5) La maladie se traduit presque uniquement par un ictère hémolytique précoce, le plus souvent spontanément bénin. Dans certains cas d'ictère très intense on peut craindre la survenue d'un ictère nucléaire, cause de mort ou de lourdes séquelles nerveuses.
- 6) Le diagnostique sérologique repose sur :
 - a) L'incompatibilité de groupe foeto maternelle,
 - b) L'élimination d'une maladie par incompatibilité Rh, la plus fréquente.
 - c) La mise en évidence chez la mère d'anticorps communs ou d'hémolysines nuisibles aux hématies de l'enfant.
 - d) Et surtout sur le test de MUNK ANDERSEN, qui est rapide, fidèle et spécifique.
- 7) L'exsanguino-transfusion, seul moyen actuel de prévenir l'ictère nucléaire, est indiquée lorsque la bilirubinémie est aux alentours de 180 mg/litre.

Elle est faite avec du sang de groupe O non "dangereux" de facteur Rh compatible avec celui de l'enfant, et additionné

de substances de WITEBSKY. Employée à temps, elle donne d'excellents résultats. Une seule, de 500 à 600 cc, suffit en règle.

C'est la seule thérapeutique dont on dispose, puisqu'on ne peut encore éviter ni la formation d'anticorps immuns chez la mère, ni leur passage à travers le placenta dans l'organisme foetal, ni leur action sur les hématies de l'enfant (BOREAU et DAVID).

- 8) Bien des inconnues subsistent encore quant aux points suivants :

- facteur de sécrétion,
- développement des agglutinogènes A et B
- propriétés spéciales du groupe O,
- origine des anticorps anti-A et anti-B immuns,
- mécanismes protecteurs,
- perméabilité placentaire,
- passage des anticorps immuns dans le lait
et action de ces anticorps ingérés chez le
foetus.

La connaissance complète de la M.H.N.N. A.B.O. demandera donc encore bien des recherches.

Vu, Président de Thèse :

Professeur J. VARANGER.

Vu, le Doyen de la Faculté

pour le Doyen
L' Assesseur

J. VERNE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

- ALLEN, Jr; Fred H. et DIAMOND, Louis K. Erythroblastosis fetalis
(3 parties) In THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Boston,
1957, 257, n° 14, 3 October pp. 659 - 668
1957, 257, n° 15, 10 October pp. 705 - 712
1957, 257, n° 16, 17 October pp. 761 - 772
Bibliog. pp. 659 - 668, 712 et 772
- AL MARACHY, P.F. - Maladie hémolytique du nouveau-né. Dépistage systématique. In LA PRESSE MEDICALE, Paris, 1956, 64, N° 80,
7 Novembre pp. 1839 - 1841.
- ANDREWS, Leslie G. - Sepsis following exchange transfusion for group B incompatibility. In THE JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY OF THE BRITISH EMPIRE, London, 1957, 64, n° 6 Décembre pp. 921 - 926 pl (illus.) graphi. Bibliog. pp. 925 - 926
- ARNOLD, Douglas P. (et al.) Clinical and serological experiences in treating hémolytic diseases of the newborn In THE JOURNAL OF PEDIATRICS, St Louis 1955, 46, n° 5 May. pp. 520 - 530 tabl., graph. Bibliogr. p. 530.

M. BESSIS - La Maladie Hémolytique du Nouveau-Né (Masson, Edit 1957)

BODRON, M.A. Jr et COTTER, J.W. ABO incompatibility. In JOURNAL OF THE LOUISIANA STATE MEDICAL SOCIETY New Orléans 1957, 109 n° 12 pp. 456 - 459.

BOREAU, Th. et DAVID, G. - Les indications actuelles de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né In LA PRESSE MEDICALE 65ème Année - N° 31 - 17 Avril 1957. pp. 715 - 717.

BOREAU, Th. et DAVID, G. - Résultats immédiats de l'exsanguino transfusion dans le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. In LA SEMAINE DES HOPITAUX, Paris, ANNALES DE PEDIATRIE 1958, 34, n° 42 - 43 - 8 - 9 Août Septembre pp. 2182/ P. 386-2.185/P. 389 tabl.

BOREAU, Th., DAVID, G. et ANDRE, R. - Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie hémolytique par incompatibilité OAB. In TRANSFUSION, Paris 1958, 1, Juin pp. 71 - 76 tabl., graph.

BOREAU, Th. et DAVID, G. - La maladie hémolytique périnatale. In LA REVUE DU PRATICIEN, Paris, 1958, 8, n° 1, 1er Janvier pp. 55 - 66. Bibliog. en bas de pages.

CHAPTAL, J. et COLL (Montpellier) - Sur une technique nouvelle d'exsanguino-transfusion du nouveau-né. In Semaine des Hôpitaux. Annales de Pédiatrie. Année 1958, 34, N° 42 - 43/ 8 - 9 p. 376.

CONGRESS (6 th) of the International Society of blood transfusion, Boston, 3 - 5 Septembre 1956 Proceedings of the... In conjunction with the Ninth annual meeting of the American Association of blood banks. Basel, L. Hollander 1958. XVI, 520 p. illus. (Bibliotheca héematologica,7) Différents articles sur "Erythroblastosis in relation to ABO system".

COPELAND, William E.; VORYS, Nichols et ULLERY, John C. ABO incompatibility in the etiology of hemolytic disease of the newborn. In AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, St Louis 1957, 73, n° 5, May. pp. 1045 - 1053 tabl. Bibliog. p. 1052.

DAVID, G. et INGRAND, F. - Valeur du test de Munk-Andersen dans le diagnostic sérologique de la maladie hémolytique néonatale par incompatibilité O.A.B. In LA PRESSE MEDICALE, Paris 1958, 66, n° 28, 9 Avril p. 630.

DAVIDSON; I. - ABO incompatibility as a cause of héolytic disease the newborn. In OBSTETRICS & GYNECOLOGY, New-Yord 1956, 8, n° 3. pp. 318 - 322.

ESPINOSA ROMAN, Nicolas - Isoimmunizacion en el sistema ABO In REVISTA ECUATORIANA DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA, Quito, 1957 5; n° 4, junio pp. 175 - 177 Bibliog. p. 177.

- FOURNIER, A. (et al.) - Considérations sur une incompatibilité A.B.O. A propos d'une observation. In JOURNAL DES SCIENCES MEDICALES DE LILLE 1958, 76, n° 8 - 9, Août - Septembre pp. 320 - 326.
- FOURNIER, A. (et al.) La maladie hémolytique par incompatibilité A.B.O. In JOURNAL DES SCIENCES MEDICALES DE LILLE 1958, 76, n° 8 - 9, Août - Septembre pp. 309 - 319.
- FREDA Vincent J. A-B-O (H) blood group substances in the human maternal-fetal barrier and amniotic fluid. In AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, St Louis 1958, 76, n° 2, August pp. 407 - 416 illus.tabl. Bibliog. p. 416
- GREENE, E.G. et SHIVELY, J.A. Hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility. In JOURNAL OF THE INDIANA STATE MEDICAL ASSOCIATION, Indianapolis 1956, 49, n° 12, Décembre pp. 1557-1561.
- GUIGUET J. - Iso Immunisation maternelle anti-A, anti-B et maladie Hémolytique du nouveau-né. Thèse, Paris, Année 1956- N° 585.
- GUNSON, H.H. - An évaluation of the immunohematological tests used in the diagnosis of AB hemolytic disease. In A.M.A. JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN, Chicago 1957, 94, n° 2, August pp. 123 - 129 tabl. Bibliog. p. 129.

GUNSON, H.H. Combined Rh and AB hemolytic disease of the newborn.

In AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, Baltimore

1957, 27, n° 1, January. pp. 35 - 41 tabl. Bibliog. p.41

HILLE, A. et VERA, L. Ictericia obstructiva en enfermedad hemolítica

del recién nacido por incompatibilidad de grupos sanguíneos

clásicos. In REVISTA CHILENA DE PEDIATRIA, Santiago 1956,

27, n° 5 pp. 210 - 211.

HUBINONT P.O. et BRICOULT, A. Remarques sur l'incompatibilité foeto-

maternelle ABO. In ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE, Paris

1958, 15, n° 4 pp. 499 - 506 tabl. Bibliog. pp. 505 - 506

KENNEL, C.B. et MUSCHEL, L.H. Effect of mothers' ABO blood group

on isoantibody. In UNITED STATES ARMED FORCES MEDICAL

JOURNAL, Washington 1956, 7, n° 9, September pp; 1313 -

1319.

LEIKIN, Sanford L.; RHEINGOLD, Jack et SITES, James G. Frequency

of ABO erythroblastosis. In PEDIATRICS, Springfield

1958, 22, n° 1, part. 1, July pp. 65 - 71 tabl. Bibliog.

pp. 70 - 71.

LEVINE, P. The influence of the ABO system on Rh hemolytic disease.

In HUMAN BIOLOGY, Baltimore 1957, 29, N° 4, December pp.

14 - 28.

LEVINE, Philip (et al.) A summary of atypical antibodies, rare geno-

types and ABO hemolytic disease encountered in a one

year survey. In BLOOD, New York 1956, 11, n° 12, December pp. 1097 - 1117 tabl. Bibliogr. pp. 1115 - 1117.

LEWI, S et CLARKE, K. - Considérations pratiques sur les examens sérologiques dans la maladie hémolytique A.B.O. In Transfusion Tome 1, n° 1, 1958 pp. 78 - 86.

MATA DE LA CAMPA - Incompatibilidad sanguínea ABO : E.H. del R.N. por isoimmunización al sistema ABO. In ACTA GYNAECOLOGICA E OBSTETRICA HISPANO-LUSITANA Porto 1957, 6, n° 2, pp. 152 - 157.

MATSUNAGA, Ei - Intra-uterine selection by the ABO incompatibility of mother and foetus. In THE AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 1955, 7, n° 1, March pp. 66-71 tabl. Bibliogr. p. 71.

MOULLEC, J. et LEWI S. - La maladie hémolytique du nouveau-né causée par l'incompatibilité des groupes A B O - In REVUE FRANCAISE D'ETUDES CLINIQUES et BIOLOGIQUES, Paris. 1957, 2, n° 10 Décembre, pp. 1048 - 1064 tabl. Bibliog. pp. 1061-1064.

MUNK-ANDERSEN, Georg - Demonstration of incomplete abo-antibody with special reference to its passage through the placenta 1 - 2. In ACTA PATHOLOGICA et MICROBIOLOGICA SCANDINAVICA, Kbenhavn 1956, 39, n° 6 pp. 407 - 420 tabl., graph. Bibliog. p. 420 1957, 40, n° 5 pp. 453 - 464 graph. Bibliog pp. 463 - 464.

- MUNK-ANDERSEN Georg - Excess of group O-mothers in ABO-haemolytic disease. In ACTA PATHOLOGICA ET MICROBIOLOGICA SCANDINAVICA, Kobenhavn 1958, 42, n° 1. pp. 43 - 50 tabl., graph. Bibliog p. 50.
- Mc NEIL Crichton (et al.) - The detection of a latent antibody in ABO hemolytic disease. In THE JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDICINE, St Louis 1955, 46, N° 6, Décembre pp. 888-894 tabl. Bibliog. P. 894.
- NEVANLINNA, H.R. et VAINIO, T. - The influence of mother-child ABO incompatibility on Rh immunisation. In VOS SANGUINIS, Basel, 1956, 6, 1, n° 1, April pp. 26 -36 tabl., graph. Bibliog. p. 36.
- PEARSE, W.H. ABO blood groups in obstetrics In AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS et GYNECOLOGY, St Louis, 1957, 74, n° 3, September pp. 538 - 542.
- PIGEAUD, H. (et al.) - Incompatibilités sanguines foeto-maternelles de groupe (ABO) et pathologie péri-natale. In LE JOURNAL DE MEDECINE DE LYON 1958, 39, n° 921 - 20 Mai pp. 445 - 452.
- POLAYES, Salik H. - Erythroblastosis fetalis due to OAB isoimmunization : its history and pertinent facts. In AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, Baltimore. 1954, 24, n° 8, August SUPPL. pp. 91.

PREST, Elizabeth (et al.) - Haemolytic disease of the newborn due to ABO isosensitization in association with potent anti-H agglutinins. In THE MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA, Sydney 1955, 42, 2; n° 5, 30 July. pp. 153 - 156 tabl. Bibliog. p. 156.

REEPMAKER, J. et VAN BOLHUIS, J. (Problèmes diagnostiques de la maladie hémolytique néonatale). In MAANSCHRIFT VOOR KINDER GENEESKUNDE, Leiden 1954, 22, n° 6; Juin, pp. 181 - 202 Bibliog. pp. 201 - 202 TEXTE EN HOLLANDAIS - Résumé en Français et en anglais.

ROSELLO, Salvator - Enfermedad hemolitica del recién nacido por incompatibilidad ABO. In REVISTA CHILENA DE PEDIATRIA, Santiago 1955, 26, n° 9/10, Septiembre - Octubre pp. 437-439.

ROSENFELD, Richard E. et EISINGER, Florence - A-B Hemolytic disease of the newborn. Analysis of 1480 cord blood specimens, with spécial reference to the direct antiglobulin test and to the group O mother. - In BLOOD, New York 1955, 10, n° 1, January pp. 17 - 28 tabl. References pp. 27 - 28.

ROSENVASSER, J.; MARGULIES, H. et ROSENVASSER, R.B. - Enfermedad hemolitica por incompatibilidad en el sistema ABO. In OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA LATINO-AMERICANAS, Buenos-Aires 1955, 13, n° 10, pp. 437 - 438.

ROSSIER, A. - Anémies du nouveau-né par hémorragies dans la circulation maternelle In Semaine des Hôpitaux - Annales de Pédiatrie. Année 1958 - nos 42 - 43 / 8 - 9 pp. 368 - 370.
Bibliographie : CHOWN, CONNOR, GUNSON, SHILLER.

SABIN, Morris et LOWENSTEIN, Louis - Haemolytic disease of the newborn due to ABO isoimmunization In THE CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL, Toronto 1957, 77, n° 2, 15 July pp. 92 - 97 tabl. Bibliog. p. 97.

SANFORD; A.H. ABO incompatibility In POSTGRADUATE MEDICINE, Minneapolis 1957, 21, n° 5, 1st, pp. A - 38.

SHURWAY, Clare N.; MILLER, Gerall et YOUNG, Lawrence, e. - Hémo-lytic disease of the newborn due to anti-A and anti-B. In PEDIATRICS, Springfield 1954, 15, n° 1, January pp. 54 - 62 tabl. Bibliog. pp. 60 - 61.

STERN, Kurt; DAVIDSON, Isrel et DUZNITSKY, Arnold - Neonatal serologic diagnosis of hemolytic disease of the newborn caused by ABO incompatibility. In THE JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDICINE, St Louis, 1957, 50, n° 4, October pp. 550 - 557 tabl. Bibliog. pp. 556-557.

SUCRE, Armando - Incompatibilidad fetomaterna por Rh y ABO. In ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA, Caracas. 1957, 20, n° 64, April-Junio pp. 151 - 156 tabl. Bibliog. p. 155.

SYMPOSIUM sur la Maladie hémolytique du nouveau-né due à une immunisation autre qu'au facteur D. 5ème Congrès de la Société internationale d'hématologie, Paris, Septembre 1954. (Rapports) In REVUE D'HEMATOLOGIE, Paris 1955, 10 n° 2 pp. 215 - 264 tabl. Bibliog. en fin d'articles
Articles de P. Lévine; M. Zuelzer, M.E. Rosenfield et G. Ohno; P.O. Hubinont, Th. Massart-Guiot et J. Cornil-Verbrugghe ...

UNGER, Lester J. et WIENER, Alexander S. - Excess of group O mothers in A-B-O hemolytic disease, with special reference to the role of the antibody, anti C. In REVUE D'HEMATOLOGIE, Paris 1954, 9, n° 3 bis pp. 589-599 tabl. Bibliog p. 599.

UNGER, Lester J. et WIENER, Alexander S. Studies on the antibody of group O serum with special reference to its role in hemolytic disease of the newborn. In THE JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDICINE, St Louis 1954, 44, N° 3 September pp. 387-399 Bibliog. p. 399.

WIENER, Alexander S. et WEXLER, Irving B. Observations on the role of anti-C in the pathogenesis of ABO hemolytic disease. In REVUE D'HEMATOLOGIE, Paris 1954, 9, n° 3 bis pp. 600-607 tabl. Bibliog. p. 607.

- WIENER, A.S. et UNGER, L.J. Excess of group O mothers in A-B-O Hemolytic disease with special reference to the role blood factor C. In EXPERIMENTAL MEDICINE AND SURGERY, New York 1955, 13, N° 3 pp. 202-224.
- YI-YUNG HSIA, David et GELLIS, Sydney - Studies on erythroblastosis due to ABO incompatibility. In PEDIATRICS, Springfield 1954, 13, N° 6, June pp. 503-510 tabl. graph. Bibliog. pp. 509 - 510.
- ZUELZER, Wolf W. et COHEN, Flossie - ABO hemolytic disease and heterospecific pregnancy. In PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA, Philadelphia, 1957, May pp. 405-428 illus.tabl. Bibliog. pp. 427-428.
- ZUELZER, Wolf W; COHEN, Flossie et ROBINSON, Abner R. Specific and cross-reacting antibodies in ABO heterospecific twin pregnancy. In BLOOD, New-Yord 1957, 12, N° 10, October pp. 883-903 illus. tabl. Bibliog. pp. 905-906 Résumé en interlingua.
- ZUELZER, Wolf W. et KAPLAN, Eugène - ABO heterospecific pregnancy and hemolytic disease : a study of normal and pathologic variants. 1 - Patterns of maternal A and B isoantibodies in uselected pregnancies. 2 - Patterns ... in the blood cord of normal infants. In AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN, Chicago. 1954, 88, n° 2, August. pp. 158-178

tabl., graph. et pp. 179 - 192 Bibliog. p. 178 et 192.

ZUELZER, W.W. et KAPLAN, E. - ABO heterospecific pregnancy and hemolytic disease. Study of normal and pathologic variants 3 - Hematologic findings and erythrocyte survival in normal infants. 4 - Pathologic variants. In AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN, Chicago 1954, 88, n° 3, Septembre pp. 307 - 338 tabl., graph. Bibliog. p. 318 et 338.

